



Особенности обмена железа при туберкулезе

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, О. Р. ТЕРЕНТЬЕВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные из 55 источников литературы об особенностях обмена железа в организме человека, в том числе при заболевании туберкулезом. Дано описание процессов, направленных на изолирование железа от патогенов и способствующих приобретению железа патогенами от макроорганизма. Снижение содержания циркулирующего в сыворотке крови железа при туберкулезе является прежде всего компонентом системного воспалительного ответа и относится к механизмам врожденного иммунитета, ограничивающим в организме человека размножение инфекционного возбудителя. При этом в падении уровня циркулирующего железа может участвовать его истинный дефицит.

Ключевые слова: туберкулез, железо, трансферрин, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, гепсидин

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Терентьева О. Р. Особенности обмена железа при туберкулезе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66>

Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, O. R. TERENTIEVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents data from 55 publications about specific parameters of iron metabolism in the human body including those ill with tuberculosis. It describes processes aimed at isolating iron from pathogens and promoting the acquisition of iron by pathogens from the host. A decrease in the level of iron circulating in the blood serum in the case of tuberculosis is primarily a component of the systemic inflammatory response and belongs to the mechanisms of innate immunity that limit the reproduction of an infectious agent in the human body. However, its true deficiency can be involved in the decrease in the level of circulating iron.

Key words: tuberculosis, iron, transferrin, soluble transferrin receptors, ferritin, hepcidin

For citations: Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Terentieva O. R. Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 58-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66>

Для корреспонденции:

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:

Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Железо является одним из важных микроэлементов в организме человека и участвует в жизненно важных биологических процессах, в том числе в метаболизме, росте и пролиферации клеток [2, 5, 8]. В организме взрослого человека содержится 3-5 г железа, из которых только около 3,5 мг находится в плазме крови [5, 9]. Железо, связанное с гемом, представляет самый большой пул в нашем организме. По данным разных авторов, от 62 до 70,0% общего количества железа находится в составе гемоглобина и необходимо для транспорта кислорода [5, 8]. От 4,0 до 8,0% железа находится в составе миоглобина и участвует в обеспечении кислородом мышц [5, 9]. Железо входит в состав ферментов цитохрома и участвует в транспорте электронов в процессе аэробного дыхания. Кроме того, оно входит в состав ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода, ферментов, поддерживающих окислительно-восстановительный баланс организма (пероксидаза, каталаза), а также ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада (цитохром P450) [5, 9].

Белки, участвующие в обмене железа

Метаболически активное железо в организме чаще всего находится в связанном с белками состоянии. Существует более 20 белков, участвующих в метаболизме железа [13, 40]. Среди них наиболее важными являются трансферрин (ТФ), рецепторы трансферрина (РТФ), ферритин (ФТ), гаптоглобин (ГГ), лактоферрин (ЛФ), сидерокалин, ферроксидазы (гефестин, церулоплазмин), ферропортин, транспортер двухвалентного металла DMT1 (divalent metal transporter), связанный с природной резистентностью белка макрофагов-1 (Nramp1 – natural resistance associated macrophage protein), и гепсидин [8, 32, 39, 44, 53].

В составе ТФ находится около 0,1% от общего количества железа в организме. ТФ осуществляет внеклеточный транспорт железа от места его всасывания (в кишечнике) или освобождения (в селезенке и ретикулоэндотелиальной системе) к местам нового использования, главным образом к эритроидным предшественникам в костном мозге [33, 48]. ТФ представляет собой гликопротеид с двумя центрами связывания железа. Показатель железа в

сыворотке крови в основном отражает количество железа, связанное с ТФ [5, 6]. Однако в кровотоке может циркулировать и некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например альбумином. Это не связанное с ТФ железо обладает способностью быстро диффундировать в клетки и вызывать токсические эффекты. Содержание связанного с альбумином железа в плазме нарастает при перегрузке организма железом, поскольку ТФ заполняется железом полностью [7].

Клетки получают железо, доставленное ТФ через рецептор-опосредованное поглощение [7, 32, 33]. РТФ находятся на поверхности мембран клеток, представляют собой трансмембранный гликопротеин с двумя центрами для связывания с ТФ [42]. После связывания ТФ с РТФ на клеточной поверхности образуется комплекс РТФ-ТФ-Fe, который входит в кислотные компартменты цитоплазмы клеток путем опосредованного эндоцитоза. В клетке железо высвобождается и используется, а комплекс РТФ-ТФ рециклирует на клеточную поверхность, где под влиянием мембранных протеиназ распадается. Часть рецепторов остается на поверхности клетки, а часть поступает в циркуляцию в виде растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ). ТФ, освобожденный от железа (апоферритин), поступает в плазму [7, 8, 51]. В эритроидных клетках поступившее в цитоплазму железо в основном используется для синтеза гемоглобина, а в не-эритроидных клетках – для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов [42]. Небольшая часть железа внутри клетки хранится в составе молекулы ФТ, поскольку в таком виде железо нетоксично [5, 8]. При недостатке железа синтез РТФ возрастает, количество их на поверхности клеток (прежде всего эритробластов) увеличивается. Пропорционально циркуляции нарастает концентрация РРТФ [7]. РРТФ представляют собой часть РТФ, которая отщепляется от него под влиянием мембранных протеиназ [7]. Повышение уровня РРТФ в крови рассматривают как объективный маркер истинного дефицита железа (ДЖ) [42, 43]. Многие авторы более чувствительным индикатором считают индекс РРТФ/logФТ, поскольку в нем соотносится потребность организма в железе с объемом его запасов, связанных в ФТ [7, 12].

По данным разных авторов, от 16 до 25% железа в организме находится в негемовой форме и хранится в ФТ в виде запаса. ФТ состоит из апоферритина и гидроксифосфата железа. Каждая молекула ФТ может аккумулировать до 4 500 атомов железа. По мере необходимости железо освобождается из ФТ в двухвалентной форме [9, 13]. В сыворотке здоровых людей содержится небольшое количество ФТ, основными источниками которого предположительно являются моноциты крови и макрофаги печени и селезенки. В физиологических условиях уровень ФТ в сыворотке крови отражает запасы железа в организме. При наличии очага воспаления

или опухолевого роста повышение уровня ФТ носит характер острофазного ответа. Помимо воспаления, гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму выходит значительное количество внутриклеточного ФТ [9, 14]. Уровень ФТ может повышаться в крови также в результате высвобождения ионов железа из гемоглобина под влиянием патологических агентов, например белков некоторых вирусов, в том числе неструктурных белков коронавируса (SARS-CoV-2). Эти белки (в том числе ORF10, ORF3a и ORF8), соединяясь с бета-цепью гемоглобина, вытесняют ионы железа из порфириновых ядер и тем самым приводят к нарушению кислородотранспортной функции эритроцитов и развитию гипоксемии различных органов и тканей [36].

Еще одним белком, участвующим в метаболизме железа, является ГГ (Hr). При высвобождении посредством лизиса из клеток, гемоглобин связывается с ГГ. Кроме того, ГГ, обладая высокой степенью сродства к ионам железа, изымает их из среды и, с одной стороны, оказывает антиоксидантный эффект, а с другой – является фактором естественной противоинойфекционной защиты [1]. В литературе имеются данные о связи между степенью насыщения организма железом и фенотипами Hr. По данным Delanghe (2002), напротив, тип Hr оказывает влияние на уровень сывороточного железа, но только у мужчин [21]. В этом исследовании было отмечено, что Hr 2-2 ассоциируется с более высоким уровнем сывороточного железа, более высоким коэффициентом насыщения ТФ железом и более высоким содержанием ФТ в сыворотке крови по сравнению с типами Hr 1-1 и Hr 2-1.

ЛФ, мощный хелатор трехвалентного железа, также принимает участие в модуляции уровня внеклеточного железа. Достаточно высокие уровни ЛФ обнаружены в большинстве биологических жидкостей, включая слезы, слюну, желчь и грудное молоко [50]. Высвобождение ЛФ из нейтрофильных гранул на месте инфекции индуцирует фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [27, 50]. В эксперименте на мышах было установлено, что добавление экзогенного ЛФ уменьшает нагрузку микобактерий туберкулеза на легочную ткань [45]. Несмотря на эту прямую связь между экзогенным ЛФ и ингибированием роста бактерий, нокаутные по ЛФ мыши не проявляют повышенной восприимчивости к *M. tuberculosis*. Однако нейтрофилы этих мышей имеют специфический дефект в окислительном взрыве [52].

Сидерокалин, который также известен как липокалин, вырабатывается нейтрофильными гранулами и эпителиальными клетками. Его синтез индуцирует провоспалительный цитокин IL-1 β [32]. *M. tuberculosis*, чтобы получить железо, выделяют мелкие органические вещества (сидерофоры) [43]. Сидерокалин блокирует эту систему приобретения железа микобактериями посредством отбора железа

у сидерофоров [55]. Установлено, что добавление рекомбинантного сидерокалина в питательные среды резко уменьшает рост *M. tuberculosis* [10, 15, 23]. В эксперименте было показано, что сидерокалин-нокаутированные мыши проявляют повышенную восприимчивость к *M. tuberculosis* и имеют высокую летальность при этой инфекции [10, 23]. Недавнее исследование с участием пациентов, контактировавших с больными туберкулезом легких, выявило обратную зависимость между уровнем сидерокалина в сыворотке крови и восприимчивостью к туберкулезной инфекции [10]. Было показано, что некротические центры гранулем больных ТБ содержат высокую концентрацию железосвязывающих белков и железоограничивающих факторов, вероятно, создающую благоприятную среду для *M. tuberculosis*, лишенную железа [34].

Для включения ионов железа в ТФ необходимо окисление двухвалентного железа в трехвалентное. Этот процесс осуществляется с помощью феррооксидаз. Одной из них является гефестин, который располагается на поверхности энтероцитов и участвует в процессе всасывания железа из пищеварительного тракта. Другим представителем феррооксидаз является церулоплазмин, который циркулирует в плазме и участвует в рециркуляции железа. В состав обоих ферментов входят ионы меди, поэтому наследственные или приобретенные дефекты метаболизма меди ассоциируются с расстройствами метаболизма железа и могут проявляться гипохромной анемией [13, 22].

Ферропортин – это белок, осуществляющий выход железа из клеток (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов) в циркуляцию. Выключение функции этого белка приводит к накоплению ионов железа внутри клетки, поскольку ферропортин – единственный известный экспортер железа из клетки [8, 10, 13, 32].

Белок-транспортер двухвалентного железа (DMT1) осуществляет доставку ионов пищевого железа в энтероциты. В основном DMT1 экспрессируется на ворсинчатом эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [8, 40, 44].

Белок макрофагов Nramp1 находится на мембране лизосом макрофагов и нейтрофилов и функционирует как рН-зависимая помпа, удаляющая из фагосом ионы двухвалентного железа, что препятствует выживанию внутриклеточных патогенов, в том числе микобактерий туберкулеза. Предполагается, что функциональная активность этого белка определяет резистентность организма к внутриклеточным патогенам [39, 44, 53].

Центральным игроком в метаболизме железа является пептидный гормон – гепсидин. Состоит из 25 аминокислот [28, 40]. Регулирует уровень внеклеточного железа в организме. Гепсидин, взаимодействуя с ферропортином, который является единственным известным транспортером железа из клетки (высоко экспрессируется на макрофагах,

энтероцитах и гепатоцитах), вызывает интернализацию и лизосомальную деградацию транспортера [28, 29, 44, 53]. В результате этого ингибируется выход железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, т. е. блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме. В результате этого развивается гипоферремия [7, 18, 29, 44, 53]. При этом также ограничивается доступность железа для эритропоэза. В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови. Повышение концентрации железа в крови приводит к усилению синтеза гепсидина и внутриклеточной секвестрации железа. При гипоферремии, наоборот, подавляется синтез гепсидина, что приводит к активации всасывания и рециркуляции железа. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в здоровом организме. При развитии патологических состояний (воздействие инфекционных процессов, в том числе при туберкулезе, или повреждающих агентов, или опухоли и др.) продукция гепсидина регулируется провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и ФНО- α [13, 28, 44, 53]. В результате формируется функциональный ДЖ, способный обусловить возникновение анемии при достаточном количестве железа в организме [32, 33]. Такое системное удержание железа делает его недоступным для патогенов [29]. Такую анемию в литературе называют анемией хронических больных [6, 33, 47].

Физиологическое значение функционального ДЖ состоит не только в ограничении биодоступности железа, необходимого для роста и развития патогенных микроорганизмов, также свободные ионы железа обладают способностью подавлять активность ИФН- γ – ключевого цитокина, запускающего активацию Т-клеток, цитотоксических клеток и макрофагов. Следовательно, удаление метаболически активного железа из циркуляции должно усиливать иммунный ответ через стимуляцию ИФН- γ -зависимых иммунных реакций [41, 44]. В соответствии с этим назначение ферротерапии для восполнения ДЖ в разгаре островоспалительных заболеваний является физиологически неоправданным и опасным мероприятием. Поэтому вопрос о природе выявляемого у больных туберкулезом легких ДЖ имеет принципиальное значение для выстраивания правильной лечебной тактики.

Гомеостаз железа в организме человека

Каждый день из-за эритрофагоцитоза стареющих эритроцитов в макрофагах, в селезенке и ретикуло-эндотелиальной системе образуется от 20 до 25 мг железа [32]. При этом освобожденное железо либо перерабатывается, либо утилизируется, либо хранится в виде запаса и используется по мере необходимости. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05% общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слу-

щивающимся эпителием кожи и из желудочно-кишечного тракта, а также с потоотделением. Столько же (1-2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике из пищи [8, 32].

Всасывание железа происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. С помощью транспортера двухвалентного железа пищевое железо доставляется в энтероциты. Далее, если содержание железа в организме избыточно, железо задерживается в энтероцитах под воздействием гепсидина и в дальнейшем удаляется из организма вместе со слизивающимся эпителием [13]. При недостатке железа в организме внутри энтероцитов с участием гепестина двухвалентное железо переводится в трехвалентное. Далее железо с помощью ферропортина поступает в кровоток, где соединяется с ТФ. При нарушении этих механизмов (например, при генетических дефектах) всасывание железа нарушается и развивается гипохромная анемия [13, 18].

В составе ТФ железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится в виде запаса в составе ФТ. В печени находятся значительные запасы железа, которые при необходимости могут быстро освобождаться для обеспечения потребностей организма. Часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим трансферриновые рецепторы. В основном это активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью железа [13].

Большая часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина. Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток. Через 3-4 мес. (время жизни нормальных эритроцитов) состарившиеся (или поврежденные) эритроциты захватываются и разрушаются специализированными макрофагами селезенки и печени, где после деградации гемоглобина освобождается двухвалентное железо. С участием ферропортина железо выходит из клетки, попадет в кровоток, далее с помощью церулоплазмينا переводится в трехвалентное железо, которое повторно доставляется с ТФ к активно пролиферирующим, преимущественно эритроидным клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин. Ежедневно для эритропоэза требуется около 20-30 мг железа. Большую часть этого железа организм получает от рециркуляции железа (возвращается в циркуляцию макрофагами селезенки и печени). Ежедневное поступление пищевого железа составляет всего 1-2 мг. Поэтому считается, что рециркуляция железа имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание железа в кишечнике [5, 8, 9].

ДЖ приводит к развитию железодефицитной анемии, нарушению вышеуказанных метаболических процессов, а также к дисфункции железосодержащих и железозависимых ферментов. Вместе с тем при высоких концентрациях железо может оказывать цитотоксический эффект, так как оно опосредует образование свободных радикалов. Железо (Fe^{2+})

через реакцию Фентона катализирует образование гидроксильного радикала ($\text{HO}\cdot$), а окисленный Fe^{3+} реагирует с пероксидом водорода и образует очень токсичную активированную форму кислорода – гидропероксильный радикал ($\text{HO}\cdot\text{O}\cdot$) [8, 46]. Кроме того, накопление железа в паренхиматозных органах ассоциируется с дегенеративными изменениями клеточной паренхимы и прогрессирующим развитием фиброзной ткани, что ведет к необратимому нарушению функции жизненно важных органов, из которых наиболее уязвимы печень, поджелудочная железа и сердце [4]. Наследственный гемохроматоз – перегрузка железом в результате генетических мутаций, приводящих к дефектной выработке гепсидина [4, 28], поэтому как дефицит, так и перегрузка железом имеют серьезные последствия для организма.

Обмен железа и туберкулез

Последние годы имеющиеся в литературе экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии связи между статусом железа и туберкулезом.

Возбудитель туберкулеза (*M. tuberculosis*) является внутриклеточным патогеном, которому требуется железо для роста и вирулентности. Чтобы обеспечить метаболический спрос на железо, у *M. tuberculosis* в процессе эволюции развились многочисленные механизмы секвестрации железа от клеток хозяина [20, 32, 54]. При поглощении альвеолярными макрофагами *M. tuberculosis* создается уникальный фагосомный компартмент, который сохраняет способность к слиянию с ранними эндосомами, но не может сливаться с лизосомами. Это позволяет получить доступ к железу, предотвращая при этом бактерицидные эффекты низкого pH и лизосомразлагающих ферментов [32]. Вместе с тем в организме млекопитающих *M. tuberculosis* сталкивается с ограничением ионов железа из-за его низкой растворимости при биологическом pH и запуска хозяином механизмов задержки железа. При туберкулезе после распознавания МБТ человеком-хозяином иммунной системой запускается системная воспалительная реакция, которая ограничивает доступ МБТ к железу [38]. ТФ, ГГ, ЛФ, присутствующие во внеклеточных жидкостях и в фагоцитирующих лейкоцитах, белок макрофагов, связанный с природной резистентностью (Nramp1), а также гормон гепсидин играют важную роль в снижении доступности железа для патогена [34, 41].

В этих условиях (в ответ на недостаток железа) *M. tuberculosis* для хелатирования из нерастворимого и связанного с белком железа заметно увеличивает продуцирование сидерофора, который обладает высокой аффинностью к железу [34, 41, 44]. Сидерофоры могут увеличить доступность железа в микобактериальной фагосоме почти в 20 раз [38]. Сидерофоры *M. tuberculosis* способны получить ионы железа путем его секвестрации от ТФ и ЛФ [11, 15, 46].

Сидерофоры быстро и плотно связывают железо, а затем возвращают его *M. tuberculosis* через рецептор-опосредованную интернализацию [15, 39]. Из-за особенностей структуры стенки для усвоения железа ей требуется наличие двух видов сидерофоров: гидрофобные микобактины и водорастворимые карбоксимикобактины. Перенос железа происходит из феррикарбоксимикобактина извне к микобактерию локализованного близко к цитоплазматической мембране *M. tuberculosis* [11, 15, 41, 47, 54]. В эксперименте было установлено, что мутантные штаммы *M. tuberculosis* с направленным удалением механизма биосинтеза сидерофора не могут расти в обедненной железом клетке. Кроме того, эти штаммы демонстрируют ослабленный рост внутри моноцитов, что доказывало важность железа для вирулентности *M. tuberculosis* [19].

В ряде экспериментальных работ показано, что добавление экзогенного железа усиливает рост *M. tuberculosis* [25, 38, 41]. Продemonстрировано, что мыши с перегрузкой ткани железом с нокаутом микроглобулина-бета-2 проявляют повышенную восприимчивость к *M. tuberculosis* [45]. При этом хелатирование железа с использованием ЛФ возвращало восприимчивость животных в исходную позицию.

В условиях *in vitro* и в эксперименте на животных установлено, что гиперферрумеция может увеличить размножение бактерий [25, 32], способствовать переходу от Th1- к Th2-цитокиновой реакции [41] и уменьшить цитотоксическую активность макрофагов, предотвращать интерферон-гамма-опосредованные защитные механизмы и блокировать NO-зависимую бактерицидную активность [53].

Клинические исследования также показали наличие связи между содержанием железа и течением туберкулеза. Как избыток, так и ДЖ могут привести к ухудшению результатов лечения туберкулеза [29].

Впервые о роли железа при туберкулезе сообщено в 1872 г., когда французский врач отметил больший риск рецидива туберкулеза у больного, получавшего богатые железом пищевые добавки [30]. В недавнем исследовании показано, что пероральное введение железа при железодефицитной анемии приводит к увеличению числа больных с сопутствующими инфекциями, в том числе туберкулезом [24]. Течение туберкулеза также было связано с повышенным содержанием железа в рационе [30, 32]. В ряде исследований показано, что нагрузка железом макрофагов была связана с повышенным риском развития туберкулеза [35] и смерти от туберкулеза [31]. Повышенное содержание железа при легочном туберкулезе может привести к ослаблению иммунного ответа, особенно у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [26]. Наконец, эффективность обычно используемых антимикобактериальных препаратов снижается при перегрузке организма железом [37]. Все вышеуказанное свидетельствует, что к назначению препа-

ратов железа необходимо подходить с осторожностью, так как функциональный ДЖ, наблюдаемый у больных туберкулезом, является временным, возникает в результате секвестрации железа в клетках [17, 29, 44]. В ходе эффективного лечения процесс является обратимым.

ДЖ, наряду с другими причинами, считается важным фактором в развитии анемии при туберкулезе [16, 30]. По данным разных авторов, распространенность анемии среди больных туберкулезом колеблется от 32 до 86% [3, 16, 19, 30]. ДЖ может нарушать клеточный иммунитет (уменьшать количество Т-клеток, снижать скорость пролиферативного ответа и активность макрофагов) [40, 41]. Экспериментальные данные показали, что ДЖ меняет баланс между Th1- и Th2-цитокинами, способствующими доминантному Th2-ответу [40]. Связь ДЖ с нарушением иммунной функции была показана как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [49].

По данным Каминской Г. О. и др. (2009), основополагающим сдвигом, определяющим нарушение метаболизма железа у больных туберкулезом легких, является подавление синтеза ТФ и, как следствие, снижение общей железосвязывающей способности крови [6]. Угнетение синтеза ТФ входит в комплекс реакций системного воспалительного ответа. Сокращение емкости транспортирующей системы обуславливает снижение уровня сывороточного железа и, соответственно, ограниченную доставку его к органам и тканям, в частности к кроветворным органам. Поэтому снижение уровня циркулирующего железа закономерно приводит к гипохромной анемии. О природе этой анемии (железодефицитной или перераспределительной) в ряде случаев судить трудно. Увеличение ненасыщенной железом фракции ТФ, снижение коэффициента насыщения ТФ и снижение ФТ однозначно указывают на наличие истинного ДЖ. Однако высокие значения ФТ, относящегося к реактантам острой фазы, так же как и отсутствие увеличения общей железосвязывающей способности сыворотки, свойственного железодефицитной анемии другой природы, не исключают наличия истинного ДЖ в организме больных туберкулезом легких.

Закключение

Таким образом, как видно из вышеприведенных данных, железо является важным микроэлементом в организме человека и стоит на переднем крае борьбы между человеком и инфекционными агентами. Исследования, проведенные за последние годы, значительно улучшили понимание механизмов макроорганизма, направленных на изолирование железа от патогенов, а также механизмов приобретения железа микроорганизмами. Снижение циркулирующего железа при туберкулезе является прежде всего компонентом системного воспалительного ответа и относится к механизмам врожденного иммуните-

та, ограничивающим в организме размножение инфекционного возбудителя. Параллельно в падении

уровня циркулирующего железа может участвовать его истинный дефицит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 36-40.
2. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Волошина В. В., Фомичева Н. И. Эффективность лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких на фоне сопутствующей железодефицитной анемии // Пробл. туб. – 2002. – № 2. – С. 10-12.
4. Волошина Н. Б., Осипенко М. Ф., Литвинова Н. В., Волошин А. Н. Гемохроматоз – современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 3. – С. 107-112. doi: 10.26442/terarkh2018903107-112.
5. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. – М.: Тверь, 2009. – 148 с.
6. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Батунова Г. А., Комиссарова О. Г. Особенности обеспеченности организма железом у больных туберкулезом легких на фоне лечения // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 46-55.
7. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Место растворимых рецепторов трансферрина в выявлении природы железодефицитных состояний у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 21-27.
8. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355-361.
9. Мильто И. В., Суходоло И. В., Прокопьева В. Д., Климентьева Т. К. Молекулярные и клеточные основы метаболизма железа у человека (обзор) // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 6. – С. 725-742.
10. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases // Biomarkers. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
11. Arnold F. M., Weber M. S., Gonda I. et al. The ABC exporter IrtAB imports and reduces mycobacterial siderophores // Nature. – 2020. – Vol. 580, № 7803. – P. 413-417. doi:10.1038/s41586-020-2136-9.
12. Berlin T., Meyer A., Rotman-Pikielny P. et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients // IMAJ. – 2011. – Vol. 13. – P. 96-98.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2013. – № 2013. – P. 1-8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
14. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – Vol. 1174. – P. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
15. Chao A., Sieminski P. J., Owens C. P., Goulding C. W. Iron acquisition in *Mycobacterium tuberculosis* // Chem. Rev. – 2019. – Vol. 119, № 2. – P. 1193-1220. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00285.
16. Chu K.-A., Hsu C.-H., Lin M.-C., Chu Y.-H., Hung Y.-M., Wei J. C.-C. Association of iron deficiency anemia with tuberculosis in Taiwan: A nationwide population-based study // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0221908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221908.
17. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 2-9.
18. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // Blood Res. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 10-15.
1. Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Gerasimov L. N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 36-40. (In Russ.)
2. Agafonova O. V., Gritsenko T. A., Bogdanova Yu. V., Bulgakova S. V., Kosyakova Yu. A., Davydkin I., Danilova O. E., Dzyubaylo A. V., Dyachkov V. A., Zakharova N. O., Zolotovskaya I. A., Kolsanov A. V., Kotelnikov G. P., Krivova S. P., Kudlay D. A., Kupaev V. I., Kurtov I. V., Lebedeva E. A., Menzul E. V., Nazarkina I. M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I. L., Schukin Yu. V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Voloshina V. V., Fomicheva N. I. Treatment efficiency of new destructive pulmonary tuberculosis with concurrent hypoferric anemia. *Probl. Tub.*, 2002, no. 2, pp. 10-12. (In Russ.)
4. Voloshina N. B., Osipenko M. F., Litvinova N. V., Voloshin A. N. Hemochromatosis – the current state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 3, pp. 107-112. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018903107-112.
5. Dolgov V. V., Lugovskaya S. A., Morozova V. T., Pochtart M. E. *Laboratornaya diagnostika anemiy*. [Laboratory diagnostics of anemia]. Moscow, Tver, 2009, 148 p.
6. Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Baturova G. A., Komissarova O. G. Provision of the host with iron in pulmonary tuberculosis patients currently on treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 7, pp. 46-55. (In Russ.)
7. Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G. The place of soluble transferrin receptors in identifying the nature of iron deficiency states in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 8, pp. 21-27. (In Russ.)
8. Lukina E. A., Dezhenskova A. V. Iron metabolism in health and pathology. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 355-361. (In Russ.)
9. Milto I. V., Sukhodolo I. V., Prokopieva V. D., Klimentieva T. K. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans (review). *Biokhimiya*, 2016, vol. 81, no. 6, pp. 725-742. (In Russ.)
10. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*, 2015, vol. 20, no. 8, pp. 565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
11. Arnold F. M., Weber M. S., Gonda I. et al. The ABC exporter IrtAB imports and reduces mycobacterial siderophores. *Nature*, 2020, vol. 580, no. 7803, pp. 413-417. doi:10.1038/s41586-020-2136-9.
12. Berlin T., Meyer A., Rotman-Pikielny P. et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients. *IMAJ*, 2011, vol. 13, pp. 96-98.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2013, no. 2013, pp. 1-8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
14. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, vol. 1174, pp. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
15. Chao A., Sieminski P. J., Owens C. P., Goulding C. W. Iron acquisition in *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem. Rev.*, 2019, vol. 119, no. 2, pp. 1193-1220. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00285.
16. Chu K.-A., Hsu C.-H., Lin M.-C., Chu Y.-H., Hung Y.-M., Wei J. C.-C. Association of iron deficiency anemia with tuberculosis in Taiwan: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0221908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221908.
17. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, pp. 2-9.
18. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10-15.

19. Dai Y., Shan W., Yang Q. et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74. – P. 1161-1167.
20. De Voss J.J., Rutter K., Schroeder B.G. et al. The salicylate-derived mycobactin siderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2000. – Vol. 97. – P. 1252-1257.
21. Delanghe J.R., Langois M.R. Haptoglobin polymorphism and body iron stores // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 212-216.
22. Eid Ch., Hemadi M., Ha-Duong N.-T., Chahine J.-M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840, № 6. – P. 1771-1781. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.011.
23. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 917-921.
24. Gangaidzo I.T., Moyo V.M., Mvundura E. et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184. – P. 936-939.
25. Gomes M.S., Boelaert J.R., Appelberg R. Role of iron in experimental *Mycobacterium avium* infection // *J. Clin. Virol.* – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 117-122.
26. Gordeuk V.R., Moyo V.M., Nourae M., Gangaidzo I.T., Murphree N.L., Gomo Z.A.R., Boelaert R., Weiss G. Circulating cytokines in pulmonary tuberculosis according to HIV status and dietary iron content // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 10. – P. 1267-1273.
27. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications // *Curr. Protein. Pept. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 139-144. doi: 10.2174/1389203719666180514150921.
28. Harrington-Kandt R., Stylianou E., Eddowes L.A. et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine M. tb infection model // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191038.
29. Hella J., Cercamondi C.I., Mhimbira F., Sasamalo M., Stoffel N., Zwahlen M. et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195985.
30. Isanaka S., Aboud S., Mugusi F. et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e38350.
31. Isanaka S., Mugusi F., Urassa W., Willett W.C., Bosch R.J., Villamor E. et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142. – P. 350-357.
32. Johnson E.E., Wessling-Resnick Iron M. Metabolism and the innate immune response to infection // *Microbes Infect.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 207-216.
33. Kumar N.P., Banurekha V.V., Nair D., Dolla Ch., Kumaran P., Babu S. Modulation of iron status biomarkers in tuberculosis-diabetes co-morbidity // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 127-135.
34. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M.J. et al. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas // *MBio*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. e01092.
35. Lee S.W., Kang Y.A., Yoon Y.S. et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis // *J. Korean Med. Sci.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1028-1032.
36. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // *ChemRxiv*. – 2020. – Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>.
37. Lounis N., Maslo C., Truffot-Pernot C., Grosset J., Boelaert R.J. Impact of iron loading on the activity of isoniazid or ethambutol in the treatment of murine tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7. – P. 575-579.
38. Minchella P.A., Donkor S., McDermid J.M., Sutherland J.S. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 60. – P. 764-772.
39. Mitra A., Ko Y.-H., Cingolani G., Niederweis M. Heme and hemoglobin utilization by *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – P. 4260. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12109-5>.
40. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? // *Wien Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 166. – P. 11-423. DOI 10.1007/s10354-016-0505-7.
41. Niederweis M., Wolschendorf F., Mitra A., Neyrolles O. Mycobacteria, metals, and the macrophage // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264, № 1. – P. 249-263. doi:10.1111/imr.12265.
19. Dai Y., Shan W., Yang Q. et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Thorax*, 2019, vol. 74, pp. 1161-1167.
20. De Voss J.J., Rutter K., Schroeder B.G. et al. The salicylate-derived mycobactin siderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, vol. 97, pp. 1252-1257.
21. Delanghe J.R., Langois M.R. Haptoglobin polymorphism and body iron stores. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, vol. 40, no. 3, pp. 212-216.
22. Eid Ch., Hemadi M., Ha-Duong N.-T., Chahine J.-M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1840, no. 6, pp. 1771-1781. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.011.
23. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 2004, vol. 432, pp. 917-921.
24. Gangaidzo I.T., Moyo V.M., Mvundura E. et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, pp. 936-939.
25. Gomes M.S., Boelaert J.R., Appelberg R. Role of iron in experimental *Mycobacterium avium* infection. *J. Clin. Virol.*, 2001, vol. 20, no. 3, pp. 117-122.
26. Gordeuk V.R., Moyo V.M., Nourae M., Gangaidzo I.T., Murphree N.L., Gomo Z.A.R., Boelaert R., Weiss G. Circulating cytokines in pulmonary tuberculosis according to HIV status and dietary iron content. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1267-1273.
27. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications. *Curr. Protein. Pept. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 139-144. doi: 10.2174/1389203719666180514150921.
28. Harrington-Kandt R., Stylianou E., Eddowes L.A. et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine M. tb infection model. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, pp. e0191038.
29. Hella J., Cercamondi C.I., Mhimbira F., Sasamalo M., Stoffel N., Zwahlen M. et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. e0195985.
30. Isanaka S., Aboud S., Mugusi F. et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 5, pp. e38350.
31. Isanaka S., Mugusi F., Urassa W., Willett W.C., Bosch R.J., Villamor E. et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J. Nutr.*, 2012, vol. 142, pp. 350-357.
32. Johnson E.E., Wessling-Resnick Iron M. Metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect.*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 207-216.
33. Kumar N.P., Banurekha V.V., Nair D., Dolla Ch., Kumaran P., Babu S. Modulation of iron status biomarkers in tuberculosis-diabetes co-morbidity. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 127-135.
34. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M.J. et al. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas. *MBio*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. e01092.
35. Lee S.W., Kang Y.A., Yoon Y.S. et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.*, 2006, vol. 21, pp. 1028-1032.
36. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*, 2020, Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>.
37. Lounis N., Maslo C., Truffot-Pernot C., Grosset J., Boelaert R.J. Impact of iron loading on the activity of isoniazid or ethambutol in the treatment of murine tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, pp. 575-579.
38. Minchella P.A., Donkor S., McDermid J.M., Sutherland J.S. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts. *Tuberculosis*, 2015, vol. 60, pp. 764-772.
39. Mitra A., Ko Y.-H., Cingolani G., Niederweis M. Heme and hemoglobin utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, pp. 4260. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12109-5>.
40. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wien Med. Wochenschr.*, 2016, vol. 166, pp. 11-423. DOI 10.1007/s10354-016-0505-7.
41. Niederweis M., Wolschendorf F., Mitra A., Neyrolles O. Mycobacteria, metals, and the macrophage. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, no. 1, pp. 249-263. doi:10.1111/imr.12265.

42. Pagani A., Vieillevoe M., Nai A., Rausa M. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 458-65. doi: 10.3324/haematol.2014.118521.
43. Pfeiffer C. M., Looker A. C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 106 (Suppl. 6). – p.1606S-1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
44. Phelan J. J., Basdeo S. A., Tazoll S. C. et al. Modulating iron for metabolic support of TB // *Host Defense. Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2296. doi: 10.3389/fimmu.2018.02296.
45. Schaible U. E., Collins H. L., Priem F., Kaufmann S. H. Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 1507-1513.
46. Sritharan M. Iron homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake // *J. Bacteriol.* – 2016. – Vol. 198. – P. 2399-2409.
47. Taha D. A., Thanoon Imad A.-J. Antioxidant status, C-reactive protein and iron status in patients with pulmonary tuberculosis // *SQU Med. J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 361-369.
48. Theil E. C. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency // *J. Nutr.* – 2011. – Vol. 141. – P. 724S-728S.
49. van Lettow M., West C. E., van der Meer J. W. et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59. – P. 526-532.
50. Wang B., Timilsena Y. P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59, № 4. – P. 580-596. doi: 10.1080/10408398.2017.1381583.
51. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 434. – P. 365-381.
52. Ward P. P., Mendoza-Meneses M., Park P. W., Conneely O. M. Stimulus-dependent impairment of the neutrophil oxidative burst response in lactoferrin-deficient mice // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – P. 1019-1029.
53. Weiss G., Schaible Ulrich E. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 182-203.
54. Wilson B. R., Bogdan A. R., Miyazawa M. et al. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential // *Trends. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
55. Xiao X., San B. Y., Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation // *Annu Rev. Nutr.* – 2017. – Vol. 21, № 37. – P. 103-130. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.
42. Pagani A., Vieillevoe M., Nai A., Rausa M. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form. *Haematologica*, 2015, vol. 100, no. 4, pp. 458-65. doi: 10.3324/haematol.2014.118521.
43. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2017, vol. 106, suppl. 6, pp.1606S-1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
44. Phelan J.J., Basdeo S.A., Tazoll S.C. et al. Modulating iron for metabolic support of TB. *Host Defense Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 2296. doi: 10.3389/fimmu.2018.02296.
45. Schaible U.E., Collins H.L., Priem F., Kaufmann S.H. Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 196, pp. 1507-1513.
46. Sritharan M. Iron homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. *J. Bacteriol.*, 2016, vol. 198, pp. 2399-2409.
47. Taha D.A., Thanoon Imad A.-J. Antioxidant status, C-reactive protein and iron status in patients with pulmonary tuberculosis. *SQU Med. J.*, 2010, vol. 10, pp. 361-369.
48. Theil E.C. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency. *J. Nutr.*, 2011, vol. 141, pp. 724S-728S.
49. van Lettow M., West C.E., van der Meer J.W. et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 59, pp. 526-532.
50. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2019, vol. 59, no. 4, pp. 580-596. doi: 10.1080/10408398.2017.1381583.
51. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem. J.*, 2011, vol. 434, pp. 365-381.
52. Ward P.P., Mendoza-Meneses M., Park P.W., Conneely O.M. Stimulus-dependent impairment of the neutrophil oxidative burst response in lactoferrin-deficient mice. *Am. J. Pathol.*, 2008, vol. 172, pp. 1019-1029.
53. Weiss G., Schaible Ulrich E. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 182-203.
54. Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M. et al. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential. *Trends. Mol. Med.*, 2016, vol. 22, no. 12, pp. 1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
55. Xiao X., San B.Y., Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation. *Annu Rev. Nutr.*, 2017, vol. 21, no. 37, pp. 103-130. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии
и биохимии, заведующий лабораторией биохимии.

Тел.: 8 (499) 226-81-22.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-9105-9264

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4427-3804

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Department for Pathological Anatomy, Electronic
Microscopy and Biochemistry, Head of Biochemical Laboratory.

Phone: +7 (499) 226-81-22.

Email: rizvan0403@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-9105-9264

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4427-3804

Терентьева Ольга Романовна

заочный аспирант.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: terentevaor@mail.ru

Olga R. Terentieva

Part Time Postgraduate Student.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: terentevaor@mail.ru

Поступила 11.04.2020

Submitted as of 11.04.2020