



О.С. Шевченко, С.Л. Матвеева, І.А. Овчаренко,  
О.М. Швець, О.О. Погорелова  
Харківський національний медичний університет

## Феритин як прозапальний біомаркер обміну заліза у хворих на туберкульоз (огляд літератури)

Традиційні методи діагностики туберкульозу (ТБ), зокрема мікроскопія мазка мокротиння і посів на живильні середовища для виявлення *Mycobacterium tuberculosis*, потребують багато часу або мають недовільну чутливість. Рання діагностика ТБ з високою точністю і чутливістю має важливе значення для результатів лікування пацієнтів та профілактики. Тому актуальним є пошук нових методів діагностики ТБ, що ґрунтуються на біомаркерах, асоційованих з ТБ, зі швидкою доступністю результатів, які не потребують аналізу мокротиння, є недорогими і мають точні характеристики.

**Мета роботи** – вивчити механізми участі феритину в патогенезі ТБ за даними літератури.

**Матеріали та методи.** Для дослідження знайдено 242 літературних джерела у системі PubMed за запитом Ferritin AND Tuberculosis, з них 40 відібрані для подальшого детального вивчення.

**Результати та обговорення.** Дослідження показали, що у пацієнтів з ТБ концентрація сироваткового заліза і трансферину нижча, а рівень феритину вищий порівняно з особами без ТБ. Ці відхилення в концентрації феритину і трансферину зазвичай нормалізуються після лікування. Зменшення вмісту трансферину пов'язане як з раннім, так і з пізнім прогресуванням ТБ, а вищий рівень феритину та гепсидину – з вищим ризиком раннього прогресування ТБ в осіб, які контактували з хворими на ТБ. Статус біомаркерів обміну заліза можна використовувати як індикатор неефективності лікування (низький вміст феритину) та смертності (високий рівень феритину). Низька концентрація трансферину і сироваткового заліза, а також високий рівень феритину в інфікованих вірусом імунодефіциту людини пацієнтів асоціюються з підвищеним ризиком захворюваності та рецидиву ТБ.

**Висновки.** Обмін заліза у *Mycobacterium tuberculosis* та організмі господаря тісно пов'язаний та відіграє важливу роль у патогенезі ТБ. Показники обміну заліза є перспективними маркерами як перебігу, так і ефективності лікування ТБ. Зміни рівня феритину можуть бути предикторами як неефективності лікування ТБ, так і смертності від цього захворювання, тому прогностична цінність цього маркера перебігу туберкульозного процесу потребує детальнішого вивчення.

### Ключові слова

Феритин, обмін заліза, туберкульоз.

У сучасних умовах туберкульоз (ТБ) є серйозним глобальним тягарем для системи охорони здоров'я населення. За оцінками ВООЗ, *Mycobacterium tuberculosis* уразила третину населення світу і щорічно забирає близько 1,5 млн життів [39]. Традиційні методи діагностики, зокрема мікроскопія мазка мокротиння і посів на живильні середовища для виявлення *M. tuberculosis*, потребують багато часу або мають незадо-

вільну чутливість. Однак рання діагностика ТБ з високою точністю і чутливістю має життєво важливе значення для результатів лікування пацієнтів та профілактики. Методи молекулярно-генетичної діагностики, хоча є швидкими і високоточними, недоступні для більшості населення, особливо в країнах, що розвиваються [12]. Туберкулінова шкірна проба Манту і тести вивільнення інтерферону- $\gamma$  корисні для виявлен-

ня латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ), але є поганими предикторами її трансформації в активний ТБ [24]. Тому терміново потрібні нові методи діагностики ТБ, що ґрунтуються на біомаркерах, асоційованих з ТБ, зі швидкою доступністю результатів, які не потребують аналізу мокротиння, є недорогими та мають точні характеристики.

**Мета роботи** — вивчити механізми участі феритину в патогенезі туберкульозу за даними літератури.

### Матеріали та методи

Для дослідження знайдено 242 літературних джерела у системі PubMed за запитом «Ferritin AND Tuberculosis», з них 40 відібрані для подальшого детального вивчення.

### Результати та обговорення

Залізо — важливий компонент гемопротейнів, основних білків транспорту кисню в цитохромній системі електрон-транспортного ланцюга, печінкового метаболізму цитохрому *p450s*, а також міоглобіну і гемоглобіну. Його дефіцит призводить до порушення окисного фосфорилування, доставки кисню і як наслідок — до метаболічної недостатності, тоді як надлишок заліза може спричинити продукцію токсичних вільних радикалів, які безпосередньо пошкоджують клітинні білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Для обмеження індукованого окисного стресу метаболізм заліза жорстко регулюється клітинами, зокрема молекулами феритину. Концентрація феритину в сироватці крові підвищується в умовах тривалого запалення. Феритин бере участь у модулюванні імунної відповіді через індукцію протизапальних цитокінів та обмеження ушкодження вільними радикалами [20].

Із їжі залізо поглинається у двох формах: органічний гем з м'ясних джерел, який транспортується білком-переносником гему, і неорганічне залізо, що транспортується переносником двовалентного металу [29]. Після потрапляння в кровотік, трансферин зв'язує дві молекули заліза і супроводжує їх з транспортом крові. У комплексі із трансфериновими рецепторами залізо здатне проникати крізь плазматичну мембрану шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу [16]. У цитозолі невелика частина внутрішньоклітинного заліза залишається в лабільному пулі, а більша частина використовується у ферментах або зв'язується з феритином для запобігання залізо-опосередкованому окисному ушкодженню. Феритин є білком оболонки, який зв'язує залізо в своєму ядрі. Оболонка складається із 24 субодиниць важких та легких ланцюгів фери-

тину, співвідношення яких може варіювати. Легколанцюговий феритин краще накопичує залізо і переважає в клітинах селезінки та печінки, тоді як важколанцюговий феритин переважає в серці та нирках [8]. Цитокіни і паракринні сигнальні молекули, зокрема NO, збільшують відносний вміст важколанцюгового феритину. На клітинному рівні основним споживачем заліза є макрофаги, які фагоцитують старіючі еритроцити [22]. Ця гомеостатична функція є актуальною в умовах запалення, що триває, коли еритроцити мають обмежений період напіврозпаду, а їхніх фрагментів багато. У дослідженні L.L. Moldawer та співавт. *in vitro* показано, що лікування фактором некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіном-1 $\alpha$  (ІЛ-1 $\alpha$ ) скорочує період напіврозпаду еритроцитів [30].

У пацієнтів із сепсисом спостерігаються зміни у складі мембран еритроцитів та концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що впливає на деформаційну здатність еритроцитів і реологію крові [11]. За межами еритроцитів підвищена експресія молекул клітинної адгезії, активація ендотелію та зменшення доступності NO призводять до порушення мікроциркуляції і скорочення тривалості життя еритроцитів [28]. Це підвищує потребу в макрофаг-опосередкованому обміні еритроцитів і гемоглобіну. Коли макрофаги виявляють вільний гемоглобін, вони поглинають комплекси гемоглобін-гаптоглобін з участю CD163 і шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу, запускаючи транскрипційну антиоксидантну відповідь, яка збільшує вміст феритину [36]. Це має клінічне значення при лізисі еритроцитів, коли вільний гемоглобін надходить у кровотік, обмежуючи перекисне окиснення ліпідів. Потім гем розщеплюється гемоксигеназою-1 з вивільненням білівердину, монооксиду вуглецю і вільного заліза [31]. Феритин зв'язує вільне залізо, запобігаючи опосередкованому гемоглобіном утворенню вільних радикалів [35]. Макрофаги здатні вивільняти залізо з участю феропортину як субстрат для рециркуляції клітин при еритропоезі та загоєнні тканин [22]. Таким чином, синтез феритину регулюється різними окисними і антиоксидантними процесами, такими як вивільнення глутатіону, NO та активних форм кисню [4].

Під час інфекційного процесу феритин захищає організм господаря, обмежуючи доступність заліза для патогенів, тому знижений рівень заліза і підвищений феритину характерні для осіб, які перенесли високе патогенне навантаження [26]. Активовані макрофаги, індуковані інтерфероном- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), різко змінюють фенотип обробки заліза, підвищуючи синтез важко-

ланцюгового феритину та знижуючи пул вільного заліза [10].

Регуляція синтезу феритину залежить від цитокінів як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції в різних клітинах (мезенхімальні клітини, гепатоцити, моноцити та макрофаги). Фібробласти під дією ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\alpha$  збільшують фракцію важколанцюгового феритину через ядерний фактор NF- $\kappa$ B [3]. Інтелейкін-1 $\beta$  збільшує аналогічним чином продукцію важколанцюгового феритину в гепатоцитах. Те саме відбувається і в макрофагах під впливом ІФН- $\gamma$  та ФНП- $\alpha$ .

Гіперферитинемія, незалежно від основної патології, пов'язана з високою смертністю. Маркером значної активації макрофагів у осіб з фенотипом гіперферитинемії є типовий патерн активації ретикулоендотеліальної системи і поліорганної дисфункції [6]. Гіперферитинемія у таких пацієнтів пов'язана з підвищенням вмісту цитокінів, зокрема ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-6 та макрофагального колоніестимулювального фактора. У цих пацієнтів розвивається екстремальна системна імунна активація, що виявляється поліорганною дисфункцією з такими діагностичними критеріями: лихоманка, спленомегалія, цитопенія, підвищений рівень тригліцеридів або знижений вміст фібриногену, висока концентрація феритину, низька активність НК-клітин, гемофагоцитоз, підвищений рівень розчинного рецептора ІЛ-2.

Феритин здатен підвищувати експресію Toll-подібних рецепторів, зокрема дев'ятого типу, що може посилювати процес запалення [13].

Анемія спостерігається у 32–86 % хворих на ТБ. Відмітною ознакою анемії при ТБ є проблема з постачанням заліза, оскільки абсорбоване з їжі залізо зберігається в макрофагах, а не вивільняється з еритроцитів [29]. Порушення гомеостазу заліза є чинником ризику прогресування ЛТБІ в активний ТБ, розвитку ТБ в інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) осіб [27, 29], неефективності лікування і навіть смерті у пацієнтів з активним ТБ [19].

Залізо є важливим мікроелементом як для метаболізму організму господаря, так і для *M. tuberculosis*. Останні конкурують з організмом господаря за залізо або шляхом виснаження пулу внутрішньоклітинного заліза з цитоплазми клітин організму господаря, або шляхом синтезу сидерофорів і макромолекул (трансферину, феритину та лактоферину), які мають високу здатність до захоплення позаклітинного іона тривалентного заліза [5]. Цей стан відрізняється від залізодефіцитної анемії, яка здебільшого виникає через недоїдання. Хоча рівень заліза у сироватці

крові низький при обох типах анемії, вміст інших компонентів, що беруть участь у гомеостазі заліза, підвищений при анемії внаслідок запалення (феритин та гепсидин, який залучений у регуляцію метаболізму заліза) [29].

Надлишок вільного заліза стає токсичним для клітин, оскільки він каталізує виробництво реактивних кисневих радикалів, що призводить до окисного пошкодження. Таким чином для патогену важливо мати здатність накопичувати внутрішньоклітинне залізо у збагаченому залізом середовищі та вміти використовувати запаси заліза при зниженні його рівня [37]. *M. tuberculosis* містить залізодефіцитний білок феритин. Деякі дослідження показали, що гіперферитинемія пов'язана з *M. tuberculosis* [1].

Залізо є важливою поживною речовиною для мікобактерій, оскільки воно є структурним і каталітичним кофактором для багатьох метаболічних ферментів. У мікобактеріях залізо використовується як кофактор принаймні 40 ферментів, зокрема тих, що беруть участь у біогенезі амінокислот та нуклеїнових кислот (рибонуклеотидредуктаза), синтезі піримідину, а також ферментів циклу трикарбонових кислот, супероксиддисмутази, 3-дезоксид-Д-арабінової кислоти та білків, що беруть участь у транспорті електронів [9].

Пул лабільного заліза в клітинах організму хазяїна є потенційно токсичним, оскільки може генерувати активні форми кисню. Таким чином, велика частина заліза секвеструється в комплексах із залізо зв'язувальними білками. Більша частина заліза, що циркулює, зв'язана з глікопротеїном трансферином або лактоферином [17]. Макрофаги характеризуються високим потоком заліза через рециркуляцію заліза зі старіючих еритроцитів та поглинання заліза з участю специфічних рецепторів клітинної поверхні для трансферину, лактоферину та гемоглобіну-гаптоглобіну і, таким чином, становлять сприятливу нішу для мікобактерій [18].

Гранульоми є мікрооточенням, в якому мікобактерії витримують голодування, зокрема дефіцит заліза. Однак вірулентні мікобактерії здатні довго зберігатися без росту. При поширеній туберкульозній інфекції переважно формуються тверді клітинні, порожнинні та некротичні казеозні гранульоми [25]. Транскрипційний аналіз показав, що солідні клітинні гранульоми експресують високий рівень генів поглинання заліза. Зокрема це гени, які кодують білки, що зв'язують гем, рецептор гемоглобіну і рецептор трансферину-1. Крім того, некротичні та порожнинні гранульоми експресують гени позаклітинних секвестрів заліза, гемоглобіну і гему, таких як трансферин, гаптоглобін та гемопексин, окрім лактоферину,

ліпокаліну і калпротектину, що вказує на дефіцит заліза в організмі господаря [23].

У середовищі з тривалим дефіцитом заліза (гранульоми) *M. tuberculosis* зупиняє процес реплікації, але залишається метаболічно активною, з неушкодженою клітинною оболонкою, високою експресією *mbt*-генів засвоєння заліза, зниженим синтезом гемму і залізовмісних білків та пригніченим окисненням. Як і інші успішні патогени, мікобактерії мають складні механізми, щоб конкурувати з білками-поглиначами заліза в організмі господаря за залізо, зокрема транспортувати та зберігати залізо, отримувати його як із позаклітинного трансферину, лактоферину, так і з внутрішньоклітинного пулу заліза [32].

У середовищі з дефіцитом заліза мікобактерії продукують невеликі залізовв'язувальні молекули (сидерофори). Ці молекули мають високу спорідненість до заліза і видаляють його іони з нерозчинного та зв'язаного з білками заліза в організмі господаря. Мікобактеріальні сидерофори можна розділити на сидерофори непатогенних та патогенних мікобактерій. Екзохеліни становлять собою позаклітинні та гідрофільні пептидні сидерофори, що використовуються для поглинання заліза [34].

Десферикарбоксимікобактин конкурує із залізовв'язувальними білками в організмі господаря за залізо. Він хелатує тривалентне залізо, зв'язане з трансферином, в організмі господаря після злиття фагосом з ранніми ендосомами, а також з лактоферином і феритином. У ранніх ендосомальних фагосомах мікобактерії зв'язуються з ендоцитарною системою засвоєння заліза макрофагами в організмі господаря та використовують переваги цього джерела заліза [7]. Залізо-сидерофорні комплекси ферикарбоксимікобактинів транспортуються з участю поринів сімейства *Msp* транспортної системи зовнішньої мембрани мікобактерій. Згодом ферикарбоксимікобактин переносить залізо до мікобактину, асоційованого з клітинною стінкою, або доставляє його до зв'язаного з внутрішньою мембраною транспортера *A* і *B*, регульованого залізом (*IrtAB*). *IrtAB*, АТФ-зв'язувальний касетний переносник, синтезований в умовах дефіциту заліза, опосередковує відновлення заліза з поглинутих комплексів тривалентного заліза та сидерофору у двовалентне залізо та його вивільнення [14]. Експорт і рециркуляція десферикарбоксимікобактину крізь внутрішню мембрану здійснюється транспортним комплексом *MmpS4/MmpL4-MmpS5/MmpL5*, утвореним мембранними білками мікобактерій (*Mmps*). Метаболізм десферикарбоксимікобактину має вирішальне значення для виживання бактерій. Генетичне

порушення процесу рециркуляції спричиняє накопичення цих молекул у мікобактеріях, що отруює їх [38].

Після захоплення залізо може бути використане для різних метаболічних процесів. Специфічні білки синтезуються для зберігання заліза та запобігання його токсичній дії. *M. tuberculosis* кодує два запасних білки заліза — *BfrA* (бактеріоферитин) і *BfrB* (феритиноподібний білок) [33]. *BfrA* необхідний для ефективного вивільнення депонованого заліза в умовах низького його вмісту, а *BfrB* має високу здатність до накопичення заліза і є основним захисним білком в умовах надмірного вмісту заліза [21]. *BfrA*-делетований мутант показав різку втрату життєздатності при виснаженні запасів заліза, що вказує на те, що залізо, яке зберігається у феритині, необхідне для виживання *M. tuberculosis* у середовищі з дефіцитом заліза [23]. Кілька досліджень з використанням *M. tuberculosis BfrA* та мутанта *BfrB* продемонстрували, що ці гени мають вирішальне значення для здатності мікобактерій рости та протистояти окисному стресу *in vitro*, оскільки зафіксовано помітне зниження виживання мутанта всередині макрофагів людини і відсутність успішного інфікування у морських свинок [33]. Отже, хоча залізо є важливою поживною речовиною для росту *M. tuberculosis*, його надлишок може бути згубним для цих патогенів [2].

Дослідження показали, що концентрація сироваткового заліза і трансферину нижча, а рівень феритину вищий у пацієнтів з ТБ порівняно з особами без ТБ. Ці відхилення в концентрації феритину і трансферину зазвичай нормалізуються після лікування. Зменшення вмісту трансферину пов'язане як з раннім, так і з пізнім прогресуванням ТБ, а вищий рівень феритину та гепсидину — з вищим ризиком раннього прогресування ТБ в осіб, які контактували з хворими на ТБ [29]. Статус біомаркерів обміну заліза можна використовувати як індикатор неефективності лікування (низький вміст феритину) та смертності (високий рівень феритину). Низька концентрація трансферину і сироваткового заліза, а також високий рівень феритину в інфікованих вірусом імунодефіциту людини пацієнтів асоціюються з підвищеним ризиком захворюваності та рецидиву ТБ [27].

## Висновки

Обмін заліза у *Mycobacterium tuberculosis* та організмі господаря тісно пов'язаний та відіграє важливу роль у патогенезі туберкульозу. Показники обміну заліза є перспективними маркерами як перебігу, так і ефективності лікування тубер-

кульозу. Зміни рівня феритину можуть бути предикторами як неефективності лікування туберкульозу, так і смертності від цього захворю-

вання, тому прогностична цінність цього маркера перебігу туберкульозного процесу потребує детальнішого вивчення.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко; збір матеріалу — І.А. Овчаренко; обробка матеріалу — О.М. Швець; написання тексту — О.О. Погорелова; редагування тексту — С.Л. Матвеева.

## Список літератури

- Adele V, van de Vyver A. Severe hyperferritinemia in Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:273. doi: 10.1093/cid/ciq126.
- Agoro R, Mura C. Iron supplementation therapy, a friend and foe of mycobacterial infections? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(2):75. doi: 10.3390/ph12020075.
- Antileo E, Garri C, Tapia V, et al. Endocytic pathway of exogenous iron-loaded ferritin in intestinal epithelial (Caco-2) cells. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;304(7):655-61. doi: 10.1152/ajpgi.00472.2012.
- Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*. 2017;69(6):414-22. doi: 10.1002/iub.1621.
- Boradia VM, Malhotra H, Thakkar JS, et al. Mycobacterium tuberculosis acquires iron by cell-surface sequestration and internalization of human holo-transferrin. *Nature Communications*. 2014;5:4730. doi: 10.1038/ncomms5730.
- Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al. A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(2):143-50. doi: 10.1097/PCC.0000000000001029.
- Clemens DL, Horwitz MA. The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin. *J Exp Med*. 1996;184: 1349-55. doi: 10.1084/jem.184.4.1349.
- Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood*. 2010;116(9):1574-84. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393:537-44. doi: 10.1038/31159.
- Corna G, Campana L, Pignatti E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*. 2010;95(11):1814-22. doi: 10.3324/haematol.2010.023879.
- Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clinical*. 2016;5:186-92. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.03.007.
- Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6.
- Elmaagacli A, Steckel N, Koldehoff M, et al. Toll-like-receptor expression and cellular immune reconstitution in aml-patients with elevated serum ferritin levels after allogeneic transplant. *Blood*. 2010;116(21):1049. doi: 10.1182/blood.V116.21.1049.1049.
- Fang Z, Sampson SL, Warren RM, Gey van Pittius NC, Newton-Foot M. Iron acquisition strategies in mycobacteria. *Tuberculosis*. 2015;95:123-30. doi: 10.1016/j.tube.2015.01.004.
- Gao G, Li J, Zhang Y, Chang Y-Z. Cellular iron metabolism and regulation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1173:21-32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5\_2.
- Gozzelino R, Soares MP. Coupling heme and iron metabolism via ferritin H chain. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(11):1754-69. doi: 10.1089/ars.2013.5666.
- Griffiths E, Rogers HJ, Bullen JJ. Iron, plasmids and infection. *Nature*. 1980;284:508-9. doi: 10.1038/284508a0.
- Hamilton TA, Gray PW, Adams DO. Expression of the transferrin receptor on murine peritoneal macrophages is modulated by in vitro treatment with interferon gamma. *Cell Immunol*. 1984;89:478-88. doi: 10.1016/0008-8749(84)90348-4.
- Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J Nutr*. 2012; 142(2):350-7. doi: 10.3945/jn.111.144287.
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology*. 2017;29(9):401-9. doi: 10.1093/intimm/dxx031.
- Khare G, Nangpal P, Tyagi AK. Differential roles of iron storage proteins in maintaining the iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis. *PLoS ONE*. 2017;12:e0169545. doi: 10.1371/journal.pone.0169545.
- Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood*. 2015;125(19):2893-7. doi: 10.1182/blood-2014-12-567776.
- Kurthkoti K, Amin H, Marakalala MJ, 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;8:e01092-17. doi: 10.1128/mBio.01092-17.
- Lim WS. From latent to active TB: are IGRAs of any use? *Thorax*. 2016;71:585-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208955.
- Marakalala MJ, Raju RM, Sharma K, et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. *Nat Med*. 2016;22:531-8. doi: 10.1038/nm.4073.
- Martins AC, Almeida JI, Lima IS, Kapitao AS, Gozzelino R. Iron metabolism and the inflammatory response. *IUBMB Life*. 2017;69(6):442-50. doi: 10.1002/iub.1635.
- McDermid JM, Hennig BJ, van der Sande M, et al. Host iron redistribution as a risk factor for incident tuberculosis in HIV infection: an 11-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:48. doi: 10.1186/1471-2334-13-48.
- Mendonca R, Silveira AAA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res*. 2016;65(9):665-78. doi: 10.1007/s00011-016-0955-9.
- Minchella PA, Donkor S, McDermid JM, Sutherland JS. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts. *Tuberculosis*. 2015;95(3):288-93. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.042.
- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J*. 1989;3(5):1637-43. doi: 10.1096/fasebj.3.5.2784116.
- Muhsain SNF, Lang MA, Abu-Bakar A. Mitochondrial targeting of bilirubin regulatory enzymes: An adaptive response to oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;282(1):77-89. doi: 10.1016/j.taap.2014.11.010.
- Olayanmi O, Schlesinger LS, Ahmed A, Britigan BE. Intraphagosomal Mycobacterium tuberculosis acquires iron from both extracellular transferrin and intracellular iron pools. Impact of interferon-gamma and hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277: 49727-34. doi: 10.1074/jbc.M209768200.
- Reddy PV, Puri RV, Khera A, Tyagi AK. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J Bacteriol*. 2012;194:567-75. doi: 10.1128/JB.05553-11.

34. Sharman GJ, Williams DH, Ewing DF, Ratledge C. Isolation, purification and structure of exochelin MS, the extracellular siderophore from *Mycobacterium smegmatis*. Pt 1. *Biochem J*. 1995;305:187-96. doi: 10.1042/bj3050187.
35. Slusarczyk P, Mleczyk-Sanecka K. The multiple facets of iron recycling. *Genes*. 2021;12(9):1364. doi: 10.3390/genes12091364.
36. Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:523652. doi: 10.1155/2013/523652.
37. Vineel PR, Rupangi VP, Aparna K, Anil KT. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J Bacteriol*. 2012;194:567-75. doi: 10.1128/JB.05553-11.
38. Wells RM, Jones CM, Xi Z, et al. Discovery of a siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003120. doi: 10.1371/journal.ppat.1003120.
39. World Health Organisation Global tuberculosis report; 2022.

O.S. Shevchenko, S.L. Matvieieva, I.A. Ovcharenko, O.M. Shvets, O.O. Pohorielova  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Ferritin as proinflammatory biomarker of iron metabolism in tuberculosis patients (review)

Traditional methods of tuberculosis (TB) diagnosis, including sputum microscopy and culture for *Mycobacterium tuberculosis* detection, are time-consuming or have unsatisfactory sensitivity. However, early diagnosis of TB with high accuracy and sensitivity is very important for disease outcomes and prevention. Therefore, there is an urgent need for new TB diagnostic methods based on TB-associated biomarkers, with rapid availability of results that do not require sputum analysis, are inexpensive, and have high sensitivity and specificity.

**Objective** – to study the mechanisms of ferritin participation in the pathogenesis of tuberculosis basing on the literature data.

**Materials and methods.** 242 literature sources were found in the PubMed system by the query «Ferritin AND Tuberculosis» and 40 of them were selected for further detailed study.

**Results and discussion.** Studies have shown that serum iron and transferrin concentrations are lower and ferritin levels are higher in patients with TB compared to those without TB. These deviations in the concentration of ferritin and transferrin usually normalize after treatment. Lower transferrin levels are associated with both early and late TB progression, and higher ferritin and hepcidin levels are associated with a higher risk of early TB progression in TB contacts. In addition, the status of biomarkers of iron metabolism can be used as an indicator of treatment failure (low ferritin) and mortality (high ferritin). Finally, low levels of transferrin and serum iron, as well as high ferritin concentrations in HIV-infected patients predict an increased risk of TB disease and relapse.

**Conclusions.** Iron metabolism between *M. tuberculosis* and the host organism is closely related and plays an important role in the pathogenesis of tuberculosis. Parameters of iron metabolism are promising markers of both the course and effectiveness of tuberculosis treatment. In particular, changes in the level of ferritin can be predictors of both the ineffectiveness of tuberculosis treatment and mortality from this disease, so the prognostic value of this marker requires further detailed study.

**Keywords:** ferritin, iron metabolism, tuberculosis.

### Контактна інформація:

Погорелова Ольга Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри фізйатрії та пульмонології  
61062, Харків, просп. Науки, 4  
E-mail: oo.pohorielova@knu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 20.12.2022.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 27.01.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шевченко ОС, Матвеева СЛ, Овчаренко ІА, Швець ОМ, Погорелова ОО. Феритин як прозапальний біомаркер обміну заліза у хворих на туберкульоз (огляд літератури) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:87-92. doi: 10.30978/TB-2023-1-87.
- Shevchenko OS, Matvieieva SL, Ovcharenko IA, Shvets OM, Pohorielova OO. [Ferritin as proinflammatory biomarker of iron exchange in tuberculosis patients (review)]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;1:87-92. doi:10.30978/TB-2023-1-87. Ukrainian.