



FUNCTIONS OF FERRITIN PROTEIN IN THE HUMAN BODY

Sh.I.Kholmatov

Central Asian Medical University.

Fergana, Uzbekistan.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15131267>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

Angiogenesis, erythropoiesis,
neoplasm, apoptosis,
transferrin receptor,
ceruloplasmin, interleukin,
lymphoma, leukemia,
immunosuppressant,
autoimmune, kininogen,
neuroblastoma, oxidative
stress, oncogene, tumor
suppressor.

ABSTRACT

Ferritin is a protein that stores up to 23% of iron (Fe) ions by dry mass, and was isolated by the French scientist Louffberger from the tissue of the spleen of horses. Protein ferritin is currently used as a comprehensive diagnostic tool in all areas of medicine. The first function of this protein in the human body was a depot for this iron ion, and it is now used as a diagnostic tool that is important in hemostasis, inflammatory processes, oncology and practical medicine. This article presents analytical information on the mechanisms of action and clinical significance of ferritin protein.

ФУНКЦИИ БЕЛКА ФЕРРИТИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Ш.И. Холматов

Центрально-Азиатский медицинский университет. Фергана, Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15131267>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

Ангиогенез, эритропоэз,
новообразование, апоптоз,
трансферриновый
рецептор, церулоплазмин,
интерлейкин, лимфома,
лейкемия,
иммунодепрессант,
аутоиммунный, кининоген,
нейробластома,
окислительный стресс,
онкоген, онкосупрессор.

ABSTRACT

Ферритин — это белок, который хранит до 23% ионов железа (Fe) по сухой массе, и был выделен французским ученым Лауфбергером из ткани селезенки лошадей. Белок ферритин в настоящее время используется как комплексный диагностический инструмент во всех областях медицины. Первой функцией этого белка в организме человека было депо для этого иона железа, и в настоящее время он используется как диагностический инструмент, имеющий важное значение в системе гемостаза, воспалительных процессах, онкологии и практической медицине. В данной статье представлена аналитическая информация о механизмах действия и клиническом значении белка ферритина.



FERRITIN OQSILINING INSON ORGANIZMIDAGI FUNKSIYALAR

Sh.I.Xolmatov

<https://orcid.org/0009-0006-1718-1065>

“Central Asian Medical University” xalqaro tibbiyot universiteti.

Farg‘ona, O‘zbekiston.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15131267>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

Angiogenez, eritropoez,
neoplazma, apoptoz,
transferrin-retseptori,
serruloplazmin, interleykin,
limfoma, leykoz,
immunosupressiv,
autoimmune, kininogen, neyr
oblastoma, oksidativ-
setress, onkogen,
onkosupressor.

ABSTRACT

Ferritin tarkibida quruq massasiga nisbata 23 foizgacha temir (Fe) ionini saqlovchi oqsil sifatida Fransuz olimi Laufberger tomonidan Otning taloq to‘qimasi tarkibidan ajratib olibgan oqsil sifatida qayt etilgan. Ferritin oqsili hozirda keng qamrovli diagnostik vosita sifatida tibbiyotning barcha yo‘nalishlari bo‘ylab qo‘llanib kelmoqda. Ushbu oqsilning birinchi bo‘lib kashf etilgan inson organizmidagi funksiyasi bu temir ion uchun depo sifatida qayt etilgan bo‘lsa hozirda gemostaz tizimi, yallig‘lanish jarayonlarida, onkologiyada hamda amaliy tibbiyotda sezilarli ahamiyatga ega bo‘lgan diagnostik vosita sifatida ishlatilini kelinmoqda. Ushbu maqolada ferritin oqsilining ishlash mexanizmlari va klinik ahamiyatlari haqida tahliliy ma‘lumotlar keltirilgan.

Ferritin oqsilining kashf etilish tarixi.

Ferritin oqsili 1930 yilda Fransuz olimi Laufberger tomonidan Otning taloq to‘qimasi tarkibidan ajratib olibgan oqsil sifatida qayt etilgan [1]. Keyinchalik Inson organizmida qon plazmasi tarkibida ham ferritin oqsili mavjudligi tasdiqlangan [2]. 1970 yilga kelib Immunoradiometrik usul asosida ferritinning miqdoriy tahlili va ferritin oqsiliga qarshi ishlovchi anti-ferritin komplekslarini aniqlash metodlari ishlab chiqilgan [3]. Ferritin oqsilining organizmdagi temir konsentratsiyasi va anemiya darajalari bilan o‘zaro bog‘liqligi bir necha kuzatishlar va tajribalar asosida asoslanagan. Tajribalarning birida uch guruh insonlar ya‘ni organizmda anemiya kasalligi mavjud bo‘lgan, sog‘lom insonlar va tanasida ortiqcha miqdorda temir konsentratsiyasi mavjud bo‘lgan insonlar guruhida ferritin oqsilining miqdori tahlil qilingan bunda mos ravishda ferritin konsentratsiyasi past, normada va yuqori ko‘rsatichda ekanligi qayt etilgan [4]. Bu tajriba so‘ngida olimlar guruhi ferritinni gomeostaz jarayoni bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘langanligini tasdiqlangan. 1975-yilda esa Jacobs va Wordwood inson qon plazmasida ferritin oqsilining miqdorini aniqlash organizmda temir miqdorini baholashda diagnostik vosita bo‘lib xizmat qilishini taklif qilgan [5]. Bundan tashqari qon plazmasidagi ferritin oqsilining organizmdagi boshqa funksiyalari ham aniqlangan.

Ferritin oqsili kimyoviy tuzilishi

Ferritin oqsili inson organizmining ko‘plab to‘qimalar hujayra tarkibidagi eng keng tarqalgan oqsillardan biri bo‘lib, turli ko‘rinishdagi sitoplazmatik, yadroviy va mitoxondrial formalarda uchrashi mumkin [38-41]. Ferritin asosan temirning hujayra ichidagi zahirasini



ta'minlashdan tashqari ko'plab boshqa jarayonlarda ishtirok etadigan multifunksional oqsil sifatida bir necha tadqiqotlarning obyekti bo'lib qaralgan [42-45]. Ferritin oqsili tarkibida 24 subbirlik qismlarni tutuvchi ikki turdagi H va L izoforma ko'rinishidagi tuzulmani saqlaydi. Izoformalar bir biridan elektrotronlarining mobilligi va ajratib olingan organlari bilan farqlanadi, bunda mos ravishda H (heart "ingl- yurak") va L (liver "ingl- jigar") harflar bilan belgilangan. Ferritinning H formasi L formaga nisbatan yengilroq zanjir va nisbatan quyi elektromobillikka ega. Ferritin oqsili kelib chiqishi bo'yicha turlicha genlar joylashuvi mavjud bo'lib Ferritin H 11q xromasomada, Ferritin L esa 19q xromasomada joylashgan genlardan sintezlanadi [51]. Sut emizuvchilar ortasida umumiy ferritin oqsilining aminokislotalar ketma-ketligi bo'yicha 50% o'xshashlik mavjud. Ferritin H va L izoformasi alohida taqqoslanganda 90 % va 80% ga yaqin bir-xillik aniqlangan [43,46]. Kimyoviy jihatdan qon plazmasi tarkibidagi ferritin oqsili temir ionini quyi konsentratsiyada tutishi [47,48] va biologik aktiv metabolit hisoblangan Konkanavalin A bilan glikozid bog' hosil qilgan ko'rinishi aniqlangan [49]. Ferritin oqsili gepatositlar, makrofaglar va Kupffer hujayralari tomonidan ishlab chiqarilishi aniqlangan. Sintez jarayonlari regulyatsiyasi va mexanizmlarini aniqlash ajratib olingan hujayralar koloniyasida in vitro holatda amalga oshirilib, Temir ioni, Interleykin 1-betta (IL-1), va o'sma hujayralar nekroz faktori (TNF-alfa) reaksiyaga pozitiv tasir ko'rsatishi aniqlangan. Yuqori darajadagi ferritin sintezi dixlorofuranozilbenzimidazol (DRB) moddasi bilan hujayralarda ferritin oqsili m-RNKsining transkripsiya jarayonlarini yanlab bloklanishi tajribalarda aniqlangan [37,50].

Ferritin orqali temirning tashilishi:

Transferrin bilan taqqoslanganda ferritin oqsilining temir ionini biriktirib olish bo'yicha 1 molekula ferritinga 4500 temir atomi to'g'ri kelishi 2 atom temir ionini biriktiruvchi transferrin molekulasidan ustunlik qiladi. Shu sababli ferritin oqsili organizmda temir yetkazib berish mexanizmlaridan biri bo'lishi kerakligini isbotlaydi [6]. Ushbu ma'lumot asosida Sibille va boshqa olimlar tomonidan izolyatsiyalangan holda Kupffer hujayralari temirga boy ferritin ekskretsiya qilishi tajribasida o'z isbotini topgan. Kupffer hujayralari ajratib chiqargan ferritin oqsili boshqa izolyatsiya qilingan gepatotsitlar hujayralari kulturasiga qo'shilganda ferritinni jigar hujayralari juda osonlik bilan tez fursatda endositoz qilib olingani qayt etilgan. Xulosa sifatida shuni aytish mumkinki organizmda temir tashilishining transferrin mexanizmidan tashqari ferritin orqali bajariladigan yo'li ham borligi aniqlangan [7]. Eritropoez jarayonida transferrin oqsili xisobiga temir tanqisligi ro'y beradigan holatda eritropoez qatoridagi hujayralar ferritin oqsili tomonidan temir bilan ta'minlanishi amalga oshadi [8]. Transferrin va ferritin oqsillari tomonidan temir ionining tashilishi ishlash mexanizmlari hujayra membranasidagi Transferrin Retseptori (TfR) bilan o'zaro bog'liqlikda ishlashi boshqa bir tajriba davomida kashf etilgan. Bunda tug'ma Transferrin Retseptori (TfR) ning nuqsoni bo'lgan laboratoriya kalamushlari transferrin oqsili defisit bo'lgan vaziyatda eritropoez jarayonida ferritin oqsilini ham o'zlashtira olmaganligi va anemiyaning og'ir darajalari kelib chiqqanligi kuzatilgan [9].

Ferritinning immunitetga ta'siri:

Statistik ma'lumotlarga ko'ra gemablastoz kasalliklar ayniqsa Hodjkin limfomasi, o'tkir leykoz va bilan og'rikan bemorlar hujayraviy immunitetning supressiyasi yokida butunlay



yo'qolishidan aziyat chekadi [10,11]. Shu bilan bir vaqtda ularning qon plazmasida ferritin oqsilining yuqori konsentratsiyasi qayt etilishi va immune funktsiya supressiyasi bilan bog'liqligi e'tiborni tortgan [12]. In vitro tajribalarda Ferritin oqsili limfositlarni funksiyasini ingibirlagan holda yallig'lanishqa qarshi immuno-modulyator sifatida qatnashadi [13]. In vitro sharoitda inson limfositlari ferritin oqsili bilan qayta ishlanganda limfosit hujayralarning fitogemaaglyutinin (PHA) va Concanavalin A (Con A) bilan aktivatsiyasi ingibirlanishi kuzatilgan. Broxmayer va boshqalar tomonidan ferritinning immunosupressiv xususiyati laboratoriya kalamushlariga Ferritinning H va L fraksiyalarini inyeksiya qilish orqali chuqur o'rganilganda faqatgina Ferritin H immunosupressiv xususiyat saqlashi kuzatilgan. Ferritin H ning immunosupressivligi uning mutatsiya tufayli ferooksidazalik qobiliyati (ya'ni o'ziga biriktirib olgan Fe 2+ ko'rinishdagi ionni Fe 3+ ko'rinishiga konvertatsiyalash) yo'qotilishi uning o'rniga esa miyelosupressiv funktsiyani yuzaga chiqishi bilan bog'liq. Ferritinning L fraksiyasi esa ferooksidaza funktsiyaga ega emas.

Ferritin yallig'lanish indikatori sifatida:

Plazma tarkibidagi ferritin o'tkir va surunkalik yallig'lanish jarayonlari uchun nospetsifik tarzda konsentratsiyasi ko'tarilishi bilan qayt etiladi. Bu jarayonda umumiy yallig'lanish tushunchasini beradigan ferritin oqsili buyrakning surunkali kasalliklaridan boshlab revmatoid artirit, autoimmune kasalliklari va hattoki o'sma kasalliklarida yuqori konsentratsiyada qayt etilishi mumkin [14]. Paradoks holatga ko'ra ferritinning miqdorini oshishi uning tarkibidagi temir ionni utilizatsiyasiga teskari bog'langan bo'lib temir ionni gemopoezda ishlatilishiga to'sqinlik qiladi bu esa organism uchun foydali bo'lgan temir zahirasini turli patogenlar va o'sma hujayralari tomonidan proliferatsiyasi uchun manba sifatida ishlatilishiga qarshi himoya reaksiyasidir [15,16,17].

Ferritinning angiogenezga ta'siri:

Ferritin qon plazmasida yuqori molekular massaga ega bo'lgan Kininogen molekulasi bilan birgalikda kompleks hosil qiladi [18]. Kininogen 120kDa massali, plazma tarkibidagi keng tarqalgan oqsillari qatoriga kiradi va dastlabki koagulyatsion kaskadni hosil qilishda qatanashishi ta'kidlangan. Yuqori molekular Kininogen Kallekrein sistemasi fermentlari ta'sirida Bradikinin va ikki zanjirli yuqori molekular kininogen A ga parchalanadi [19]. Bradikinin reaktiv tasir ko'rsatuvchi tarkibida 9 ta amino kislota qoldig'ini saqlaydigan, endoteliositlardan NO oksidini ajralishi, vasodelitatsiya jarayonlarini boshqarish hamda og'riq hissini uyg'otadigan peptide hisoblanadi [20]. Kininogen A esa Bradikininga teskasi ta'sir ko'rsatuvchi oqsildir [21,22]. Angiogenez amalda mavjud bo'lgan qon tomirlar chigalidan yangi qon tomirning rivojlanishi bo'lib turli normal va patologik jarayonlarda masalan: jarohatning bitishi, mensturatsiya yoki o'sma to'qimasining rivojlanishida muhim ahamiyatga ega [23]. Shu sababli angiogenez organizmdagi pro- va antiangiogenetic faktorlar tomonidan boshqarilib turiladi. Hayratlanarlisi shundaki yuqori molekular massali Kininogen parchalanishidan hosil bo'lgan Bradikinin va kininogen A oqsillari, angiogenezda bir biriga qarshi ishlaydigan faktorlar hisoblanadi. Bradikinin angiogenezni stilmullasa, aksincha Kininogen A angiogenezni supressiyaga uchratadi. Ferritin oqsili esa har ikki peptidlar molekularini bilan tog'ridan to'g'ri bog'lanishga ega bo'lib angiogenezning yangi regulyatori sifatida qatnashadi. **“Deletion mapping”** va **“Solid phase binding assays”** metodlari



yordamida ferritin oqsili yuqori molekulari kininogenin yengil zanjiri bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'lanishi aniqlangan [24]. Ferritin oqsili yuqori molekular massaga ega bo'lgan kininogen molekulasini kallikrein sistemasi hamda ikki yallig'lanish proteazalari ya'ni neytrofilik elastaza va semiz hujayraning triptazasi tomonidan parchalanishini kamaytiradi [24,25]. Yuqori molekular kininogen molekulasining parchalanishi orqali organizmda ferritin, Bradikinin va KininogenA molekulasining konsentrasiyasini kamayishiga olib keladi. KininogenA molekulasini ferritin oqsili yordamida tog'ridan tog'ri bog'lanishi mumkin, bu jarayonda ferritin oqsili yuqori molekulari kininogen oqsiliga nisbatan 10 barobar tezroq bog' hosil qiladi. Bog' hosil qilishi davomida Kininogen A molekulasining beshinchi domeni bloklanadi bu esa Kininogen A molekulasining anti-angiogenetik xususiyatini yo'qolishiga olib keladi. Natijada ferritin oqsili Kininogen A oqsilining funksiyasiga antagonist sifatida qon tomirlarning rivojlanishini chaqiradi. Buning isboti sifatida laboratoriya tajribalari davomida sichqonlar tanasidagi o'sma toqimalari angiogenezi Kininogen A oqsili tomonidan ingibirlangan, ferritin oqsili inyeksiya qilinganda esa o'sma ichi qon tomirlar chigalini ortishi kuzatilgan [26]. Yuqoridagi muhokamalarga ko'ra ferritin oqsilining qon plazmasi tarkibidagi konsentrasiyasi patologik va fiziologik holatlarda sezilarli darajada oshib qon tomirlarning rivojlanishiga stimulyat sifatida qaraladi. Angiogenez har qanday jarayonlarda ya'ni patologik va fiziologik jarayonlarni o'z ichiga oladi.

Ferritin Neoplazmatik Jarayonlarda

Hozirgi kunga qadar ferritinning konsentrasiyasi ko'plab onkologik transformatsiyalarda ko'tarilishi qayt etilgan [12,27]. Ferritinning fraksiyasiyalari o'rtasida Ferritin H turining ortishi e'tiborni tortadi [28]. Ferritin H fraksiyasi yomon sifatli o'sma kasalligi bo'lgan Gistositoz kasalligida, umumiy ferritinning asosiy qismini tashkil etadi [29]. Fraksiyalar ortasidagi bunday siljish mexanizmi va sababli nomalum, lekin laboratoriya tajriba jarayonlarida insonning neyroblastoma o'sma hujayralari sichqonlarga ko'chirib o'tkazilganidan keyin ferritinning sekretsiyasi va konsentrasiyaning ko'tarilishi kuzatilgan. Shunga qaramasdan, Neyroblastoma bilan og'rikan bemorlarning qon plazmasida Ferritinning har qaysi H va L isoferritinning konsentrasiyasida bir xil miqdorda qayt etilgan, natijada shunday xulosaga kelinadiki o'sma hujayralaridan ekpressiya qilinayotgan ferritin miqdori umumiy qondagi ferritin miqdori va uning fraksiyalaridagi o'zgarishni keltirib chiqarmaydi [30]. Ko'krak sarotoni bilan og'rikan bemorlarda har qaysi bosqichida ferritin o'sma operatsiyasidan oldin ko'tarilgani qayt etilgan [31]. To'qimlar tarkibida ferritin oqsili neoplazmatik transformatsiyalar vaqtida 10 barobargacha yuqorilashi va bu o'zgarishlar o'sma atrofidagi sog'lom epithelial hujayralar va biriktiruvchi to'qima hujayralari tomonidan hosil qilinishi electron mikroskop yordamida bajarilgan tekshirishlar orqali aniqlangan [32,33], natijada shuni xulosa qilish mumkinki ferritin oqsili miqdorini ko'tarilishi o'sma metabolizmi uchun emas mahalliy hujayralarning neoplazmaga qarshi ko'rsatadigan reaksiyasi sifatida qabul qilinadi [37]. Ortiqcha miqdordagi ferritin oqsili tufayli temir ionning taqsimlanishidagi buzulishlar keltirib chiqaradi bu esa T-lifositlarning sub-populyatsilarining rivojlanishiga va funksiyasining ingibirlanishiga olib keladi, ayniqsa (CD4) retseptor tutuvchi T-heperlar, monositar qator hujayralar guruhi bunda tog'ridan-to'g'ri zararlanadi. Nasliy gemaxromatoz kasalligi bo'lgan bemorlarda T-helper (CD4+) hujayralarining soni keskin



kamayishi va T-supressorlar (CD4+) hujayralarning oritishi CD8:CD4 nisbatning yuqorilashiga olib kelishi kuzatilganligi temir yetkazib berilishining immun tizimga ta'siri mavjudligi haqida yuqoridagi fikrlarni tasdiqlovchi yana bir ma'lumot sifatida keltirish mumkin. Ortiqcha temir ioni konsentrasiyasiga ega bo'lgan gemoxramatoz bilan og'rikan ayollarning ko'krak saratoniga chalinish ehtimolligi va statistikasi juda quyi darajada ekanligi tasdiqlangan [35,36, 37]. Lekin boshqa bir mualliflar (Kabat va Rohan) fikricha ferritin oqsili onkologik jarayonda indikator emas neoplazmani keltirib chiqaruvchi factor sifatida ishlashi ham mumkin. Ularning qarashlari bo'yicha ortiqcha temir ion ko'krak saratonini post menopausa yoshdagi ayollarda keltirib chiqarishi mumkin [38]. Bu jarayonda temir ioni (Fe(3+)) ko'rinishda ferritin va gemosedirin oqsilidan ajralib chiqib, hujayralarda (Fe(2+)) ko'rinishiga o'tadi. Temir ionining kislorod super oksidi va peroksid molekullari hisobiga amalga oshadi bu jarayon hujayrada oksidativ stress chaqirishi oqibatida gidraksoniy kationini hosil qiladi. Ion ko'rinishdagi suv molecular zanjir reaksiyalar ketmakteligida yog'larning oksidlanishini, DNK strukturasiidagi turli onkogen, onkosupressor va boshqa regulyator hamda mutagen nazoratiga javob beradigan genetic kodlarning shikastlanishini chaqirishi natijada neoplazma hosil bo'lishi nazarda tutilgan.

References:

1. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. Bulletin de la Societe de chimie biologique 1937;19:1575-1582.
2. Worwood, M. Iron in Biochemistry and Medicine, II. A.a.W. Jacobs, M., editor. London: Academic Press; 1980. p. 204-244.
3. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewelin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol 1972;25:326-329. [PubMed: 5063755]
4. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J 1972;4:206-208. [PubMed: 5082548]
5. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. N Engl J Med 1975;292:951-956. [PubMed: 1090831]
6. Li JY, Paragas N, Ned RM, Qiu A, Viltard M, Leete T, Drexler IR, Chen X, Sanna-Cherchi S, Mohammed F, Williams D, Lin CS, Schmidt-Ott KM, Andrews NC, Barasch J. Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. Dev Cell 2009;16:35-46. [PubMed: 19154717]
7. Sibille JC, Kondo H, Aisen P. Interactions between isolated hepatocytes and Kupffer cells in iron metabolism: a possible role for ferritin as an iron carrier protein. Hepatology 1988;8:296-301. [PubMed: 3356411]
8. Leimberg MJ, Prus E, Konijn AM, Fibach E. Macrophages function as a ferritin iron source for cultured human erythroid precursors. J Cell Biochem 2008;103:1211-1218. [PubMed:17902167]



9. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet* 1999;21:396–399. [PubMed: 10192390]
10. Schier WW, Roth A, Ostroff G, Schrift MH. Hodgkin's disease and immunity. *Am J Med* 1956;20:94–99. [PubMed: 13282926]
11. Izak G, Stupp Y, Manny N, Zajicek G, Weiss DW. The immune response in acute myelocytic leukemia: effect of the methanol extraction residue fraction of tubercle bacilli (MER) on T and B cell functions and their relation to the course of the disease. *Isr J Med Sci* 1977;13:677–693. [PubMed:411767]
12. Hazard JT, Drysdale JW. Ferritinaemia in cancer. *Nature* 1977;265:755–756. [PubMed: 67563]
13. Matzner Y, Hershko C, Polliack A, Konijn AM, Izak G. Suppressive effect of ferritin on in vitro lymphocyte function. *Br J Haematol* 1979;42:345–353. [PubMed: 157770]
14. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 Suppl 1:S9–S18.[PubMed: 17699375]
15. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:457–463. [PubMed: 17643933]
16. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009;46:387–393. [PubMed: 19786207]
17. Weinberg ED, Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *J Alzheimers Dis* 2008;13:451–463. [PubMed: 18487852]
18. Torti SV, Torti FM. Human H-kininogen is a ferritin-binding protein. *J Biol Chem* 1998;273:13630–13635. [PubMed: 9593701]
19. Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system:from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb Haemost* 2007;98:77–83. [PubMed: 17597995]
20. Sharma JN. The kallikrein-kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection. *Inflammopharmacology* 2005;12:591–596. [PubMed: 16259723]
21. Colman RW. Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. *Curr Pharm Des*2006;12:2599–2607. [PubMed: 16842160]
22. Guo YL, Colman RW. Two faces of high-molecular-weight kininogen (HK) in angiogenesis:bradykinin turns it on and cleaved HK (HKa) turns it off. *J Thromb Haemost* 2005;3:670–676.[PubMed: 15733059]
23. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;3:643–651.[PubMed: 14601638]
24. Parthasarathy N, Torti SV, Torti FM. Ferritin binds to light chain of human H-kininogen and inhibits kallikrein-mediated bradykinin release. *Biochem J* 2002;365:279–286. [PubMed: 12071855]
25. Coffman LG, Brown JC, Johnson DA, Parthasarathy N, D'Agostino RB Jr, Lively MO, Hua X, Tilley SL, Muller-Esterl W, Willingham MC, Torti FM, Torti SV. Cleavage of high-molecular-



weight kininogen by elastase and tryptase is inhibited by ferritin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*

26. 2008;294:L505–L515. [PubMed: 18192590]

27. Coffman LG, Parsonage D, D'Agostino R Jr, Torti FM, Torti SV. Regulatory effects of ferritin on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:570–575. [PubMed: 19126685]

28. Kirkali Z, Guzelsoy M, Mungan MU, Kirkali G, Yorukoglu K. Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: influence of tumor size and volume. *Urol Int* 1999;62:21–25. [PubMed:10436426]

29. Cazzola M, Arosio P, Bellotti V, Bergamaschi G, Dezza L, Iacobello C, Ruggeri G, Zappone E, Albertini A, Ascari E. Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy. *Tumori* 1985;71:547–554. [PubMed: 4082287]

30. Lukina EA, Levina AA, Mokeeva RA, Tokarev Yu N. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytosis. *Br J Haematol* 1993;83:326–329. [PubMed: 8457481]

31. Selig RA, White L, Gramacho C, Sterling-Levis K, Fraser IW, Naidoo D. Failure of iron chelators to reduce tumor growth in human neuroblastoma xenografts. *Cancer Res* 1998;58:473–478. [PubMed: 9458092]

32. Marcus DM, Zinberg N. Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:791–795. [PubMed: 1185803]

33. Elliott RL, Elliott MC, Wang F, Head JF. Head, Breast carcinoma and the role of iron metabolism. A cytochemical, tissue culture, and ultrastructural study. *Ann N Y Acad Sci* 1993;698:159–166. [PubMed: 8279755]

34. Weinstein RE, Bond BH, Silberberg BK. Tissue ferritin concentration in carcinoma of the breast *Cancer* 1982;50:2406–2409. [PubMed: 7139533]

35. Rossiello R, Carriero MV, Giordano GG. Distribution of ferritin, transferrin and lactoferrin in breast carcinoma tissue. *J Clin Pathol* 1984;37:51–55. [PubMed: 6323544]

36. Bradbear RA, Bain C, Siskind V, Schofield FD, Webb S, Axelsen EM, Halliday JW, Bassett ML, Powell LW. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:81–84. [PubMed: 2989605]

37. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N.Engl.J.Med* 1985;313:1256–1262. [PubMed: 4058506]

38. Холматов Ш.И. ИНТЕРЛЕЙКИНЛАРНИНГ МИОКАРД ИНФАРКТИ АСОРАТЛАРИНИ КАМАЙТИРИШДАГИ РОЛИ. *ActaSamu*, 6(6), 15–18.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.12803671>

39. Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control* 2007;18:1047–1053. [PubMed: 17823849]