

Абатуров А.Е.¹, Крючко Т.А.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Медикаментозное ограничение доступности ионов железа для патогенных бактерий (часть 1)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(4):416-425. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137030

Резюме. Большинство бактерий являются микроорганизмами, для обеспечения жизнедеятельности которых необходимо железо. Железо является важнейшим макроэлементом микроорганизмов, действуя как переносчик электронов и кофактор синтеза ДНК и РНК. Большая часть бактерий поглощает железо при помощи сидерофоров. Некоторые бактерии продуцируют гемофоры (аналогичные сидерофорам), предназначенные для получения железа из экзогенного гема (феррумпротопорфирина). Также часть представителей бактериального мира экспрессируют рецепторы к трансферрину и лактоферрину, что позволяет им использовать железо, связанное с данными протеинами. Установлено, что избыток железа в макроорганизме ассоциирован с развитием хронического течения инфекционного процесса, поскольку высокие уровни ионов железа способствуют формированию биопленки патогенных бактерий. Нарушение обеспечения железом бактерии за счет снижения концентрации доступных ионов железа; ингибирования синтеза бактериальных сидерофоров; применения препаратов, содержащих галлий, который конкурентно вымещает железо, может вызвать гибель патогенных микроорганизмов и способствовать процессу выздоровления. На основе сидерофоров разработаны многочисленные лекарственные средства, захватывающие ионы железа. Препараты, хелатирующие железо, в определенных клинических случаях могут сыграть ключевую роль, определяющую эффективность в антимикробной терапии.

Ключевые слова: пневмония; железо; патогенные бактерии; управление обеспечением железом

Введение

Во время инфекционного процесса патогенные бактерии нуждаются в обеспечении питательными веществами и в том числе ионами некоторых металлов, в частности, железа (Fe), марганца (Mn) и цинка (Zn). Учитывая, что макроорганизм ограничивает доступность ионов металлов, микроорганизмы в течение эволюции сформировали специфические молекулярные структуры — металлофоры, позволяющие патогенным бактериям усваивать данные металлы, которые, как правило, находятся в связанном состоянии [15, 27, 32, 34]. Металлы участвуют в многочисленных биохимических процессах, определяющих жизнедеятельность бактерий. Согласно результатам протеомических исследований, около 30 % всех белков используют ионы металлов как

кофактор [10, 19]. Продемонстрировано, что ограничение захвата ионов железа, марганца и цинка микроорганизмами сопровождается подавлением роста их колонии и повышает их чувствительность к влиянию механизмов элиминации и антибактериальных средств [7–9, 50].

Ограничение доступа бактерий к ионам железа

Большинство бактерий являются микроорганизмами, для обеспечения жизнедеятельности которых необходимо железо. Механизмы поглощения железа бактериями и клетками млекопитающих существенно отличаются друг от друга. Сидерофоры представлены низкомолекулярными катехолатами, гидроксаматами, гидроксикар-

боксилатами, которые с высокой аффинностью хелатируют ионы железа [21]. Установлено, что избыток железа в макроорганизме ассоциирован с развитием хронического течения инфекционного процесса, поскольку высокие уровни ионов железа способствуют формированию биопленки патогенных бактерий. Высокие уровни концентрации ионов железа необходимы для формирования бактериальных кластеров на ранних этапах развития биопленки и созревания биопленок в трехмерные структуры [5, 38, 44]. Снижение уровня доступности железа для патогенных микроорганизмов возможно за счет снижения уровня концентрации доступных ионов железа, ингибирования бактериальных механизмов, отвечающих за поглощение железа, или подмены ионов железа ионами другого металла. Снижение уровня концентрации доступного железа во время развития инфекционного процесса обеспечивают неспецифические гепцидин-зависимые механизмы защиты макроорганизма, а ингибирование бактериальных представляет достаточно сложную задачу, так как большинство патогенов имеют несколько систем поглощения железа. Например, у бактерии *Pseudomonas aeruginosa* идентифицировано более 30 генов, кодирующих Fe-связывающие рецепторы [14]. Из лекарственных средств, которые ограничивают доступ бактериям к железу, можно выделить сидеромицины, препараты галлия и лактоферрин (lactoferrin — LTF). Галлий может быть воспринят механизмами захвата ионов железа бактерий как железо, в связи с чем бактерии вместо железа поглощают галлий, что приводит к гибели микроорганизмов. Также продемонстрировано, что галлий, используя стратегию троянского коня, вытесняет железо из структур бактериальных сидерофоров [12]. Лактоферрин захватывает ионы железа, что приводит к снижению объема пула железа, доступного для патогенных бактерий [39].

Бактериальные сидерофоры

Большинство бактериальных патогенов являются микроорганизмами, жизнедеятельность которых высокочувствительна от обеспечения железом. Исключение составляют некоторые бактерии, например бактерия *Borrelia burgdorferi* — возбудитель болезни Лайма, для роста которой не требуется железо [47].

Железо является важнейшим макроэлементом практически всех живых микроорганизмов, действуя как кофактор ферментов, переносчик электронов и кофактор синтеза ДНК и РНК [2].

Бактерии используют ионы железа как химический элемент, который в соединениях может проявлять несколько (1–6) степеней окисления, а в биологических системах чаще всего встречается в двух- или трехвалентной форме [42]. Однако соединения с двухвалентным железом (Fe^{2+}) из-за участия в реакции Фентона способствуют продукции высокого уровня активных кислородсодержа-

щих метаболитов, а соединения с трехвалентным железом (Fe^{3+}) не растворимы в воде и характеризуются низкой степенью биодоступности. Из-за нерастворимости в воде в организме человека уровень концентрации свободного железа чрезвычайно низок, а большинство ионов железа ассоциировано с протеинами депо (ферритином), транспорта (трансферрином, transferrin — TF) и другими железосодержащими протеинами (LTF), с которыми во время инфекционного процесса вступают в конкуренцию бактериальные специфические молекулярные образования — сидерофоры, обладающие высоким аффинитетом к ионам Fe^{2+} [25]. Бактерии приобретают железо следующими основными способами (рис. 1): захватывая свободные ионы железа и железосодержащие молекулярные образования. Большая часть бактерий поглощает железо при помощи сидерофоров. Некоторые бактерии продуцируют гемофоры (аналогичные сидерофорам), предназначенные для получения железа из экзогенного гема (феррумпротопорфирина). Также часть представителей бактериального мира экспрессируют рецепторы к TF и LTF, что позволяет им использовать железо, связанное с данными протеинами [21, 45].

Впервые сидерофоры были определены в 1953 году J. Francis и соавт. [18], в настоящее время идентифицировано более 500 различных видов сидерофоров (табл. 1).

Сидерофоры представляют собой небольшие молекулы (с молекулярной массой от 500 до 1500 дальтон), обладающие высокой степенью аффинитета к трехвалентному железу. Сидерофоры представлены тремя группами низкомолекулярных соединений: катехолатами, гидроксаматами, гидроксикарбоксилатами, которые с высокой аффинностью хелатируют ионы железа (рис. 2) [3, 6].

Помимо захвата и транспорта ионов трехвалентного железа вовнутрь патогенов, бактериальные сидерофоры могут связывать и другие металлы (цинк, марганец, ванадий и молибден) и ионы элементов неметаллической группы (бора, кремния), обеспечивая их поглощение бактериями. Также бактериальные сидерофоры секвестрируют ионы тяжелых металлов, предотвращая их проникновение в бактерии. Сидерофоры могут регулировать экспрессию генов и определять активность системы кворум сенсинга (quorum sensing) бактерий [27]. Разные сидерофоры выполняют различные неклассические функции, примеры которых представлены в табл. 2.

Поглощение сидерофоров у грамположительных и грамотрицательных бактерий имеет существенные отличия. Грамположительные бактерии, характеризующиеся наличием одной мембраны, поглощают сидерофоры при помощи сидерофор-связывающего протеина (siderophore-binding protein — SBP) и ассоциированной с ним пермеазы, расположенной на клеточной мембране [43]. Поглощение сидерофоров грамотрицательными

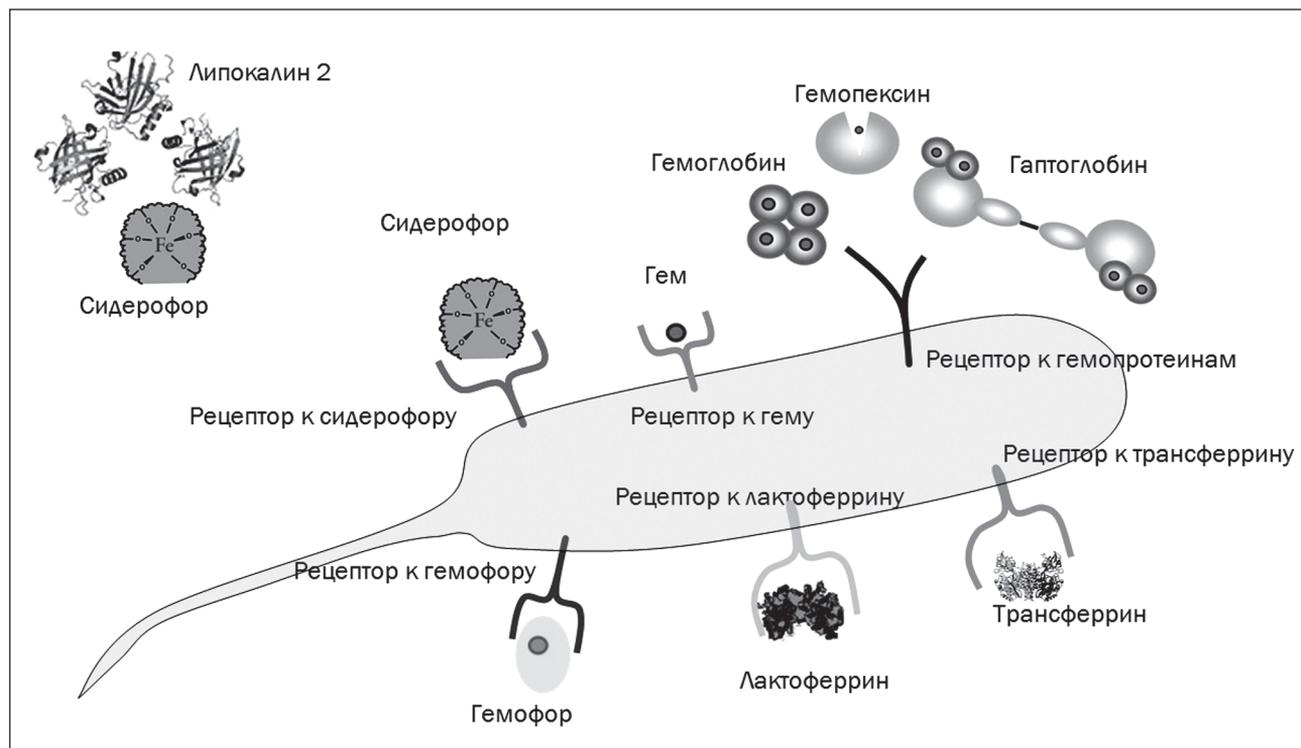


Рисунок 1. Бактериальные механизмы обеспечения железом

Таблица 1. Некоторые сидерофоры респираторно-тропных бактерий [49]

Бактерии	Заболевания	Антибиотик, к которому отмечается резистентность	Сидерофоры	Рецептор к сидерофорам (OMR)
Грамположительные бактерии				
<i>Staphylococcus aureus</i>	Пневмония Септицемия Остеомиелит Эндокардит	Метициллин Ванкомицин	Стафилоферрин а (staphyloferrin a)	HtsA
			Стафилоферрин b (staphyloferrin b)	SirA
			Стафилопин (staphylopine)	CntA
Грамотрицательные бактерии				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пневмония Септицемия	Карбапенем	Пиовердин (pyoverdine)	FpvA
			Пиочелин (pyochelin)	FptA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Пневмония Септицемия	Карбапенем	Аэробактин (aerobactin)	IutA
			Иерсиниабактин (yersiniabactin)	FyuA
			Энтеробактин (enterobactin)	FepA
			Сальмочелин (salmochelin)	IroN
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Пневмония	Карбапенем	Ацинетобактин (acinetobactin)	BauA
			Фимсбактин (fimsbactin)	Неизвестен
			Бауманноферрины (baumannoferrins)	Неизвестен
Микобактерии				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Туберкулез	Изониазид Рифампицин Этамбутол Пиразинамид Стрептомицин Офлоксацин Канамицин	Микобактин (mycobactin) Карбоксимикобактин (carboxymycobactin)	Неизвестен

бактериями, обладающими двойной мембраной, представляет собой многоступенчатый процесс. Первоначально сидерофоры, ассоциированные с ионами железа, распознаются специфическими рецепторами наружной мембраны, которые способствуют их транслокации в периплазматическое пространство. В периплазматическом пространстве сидерофоры транспортируются на периплазматическую поверхность внутренней мембраны при помощи периплазматического связывающего протеина (periplasmic binding protein — PBP). На внутренней мембране сидерофоры передают ионы трехвалентного железа при помощи АТФ-связывающих кассет (ATP binding cassette — ABC) во внутренний континуум бактерии и, лишившись ионов железа, транслоцируются через внешнюю мембрану за пределы бактерии. Ионы Fe^{3+} восстанавливаются до Fe^{2+} бактериальной Fe^{3+} -редуктазой [13].

Секрецию сидерофоров осуществляют эффлюксные насосы таких молекулярных семейств, как главного фасилитатора (major facilitator superfamily — MFS) и специфической группы протеинов резистентности грамотрицательной флоры (Gram-negative-specific Resistance-Nodulation-Cell Division — RND) [49].

Бактериальные штаммы, способные к чрезмерной продукции сидерофоров, обладают гипервирулентностью [40]. Избыток доступного железа усугубляет течение инфекционных заболеваний, вызванных различными патогенами (табл. 3).

Макроорганизм, препятствуя обеспечению железом железозависимых бактерий, реагирует на инфекционный процесс продукцией гепцидина, способствующего развитию анемии воспаления, и липокалина 2 (lipocalin 2 — Lcn2), секвестрирующего бактериальные сидерофоры [20, 28]. Липокалин 2 (сидерокалин) является представителем

семейства небольших белков, характеризующихся чащеобразной структурой, которая связывает и переносит небольшие гидрофобные органические молекулы. Основная функция Lcn2 заключается в секвестрации бактериальных сидерофоров, таких как энтеробактин. Липокалин 2 у людей продуцируется различными типами эпителиальных клеток, активированными нейтрофилами и макрофагами. Сидерофор-связывающий Lcn2 противодействует развитию бактериальной вирулентности, активность которой зависит от обеспечения патогена железом [20].

Конкуренция макроорганизма с патогенами за обладание железом является критическим процессом при многочисленных инфекционных заболеваниях. Контроль над функционированием механизмов потребления железа патогенами считают важнейшим терапевтическим направлением антибактериальной терапии. На результат конкуренции в процессе приобретения железа влияют различные биологические факторы (табл. 4).

Нарушение обеспечения железом бактерий за счет снижения уровня концентрации доступных ионов железа; ингибирования синтеза бактериальных сидерофоров; применения препаратов, содержащих сидерофоры, конъюгированных с антибиотиками; применения препаратов, содержащих галлий, который конкурентно вымещает железо, может вызвать гибель патогенных микроорганизмов и способствовать процессу выздоровления.

Снижение концентрации доступных для бактерий ионов железа

Хелаторы железа (сидерофоры)

На основе сидерофоров разработаны многочисленные лекарственные средства, захватывающие ионы железа. Железохелатирующие пре-

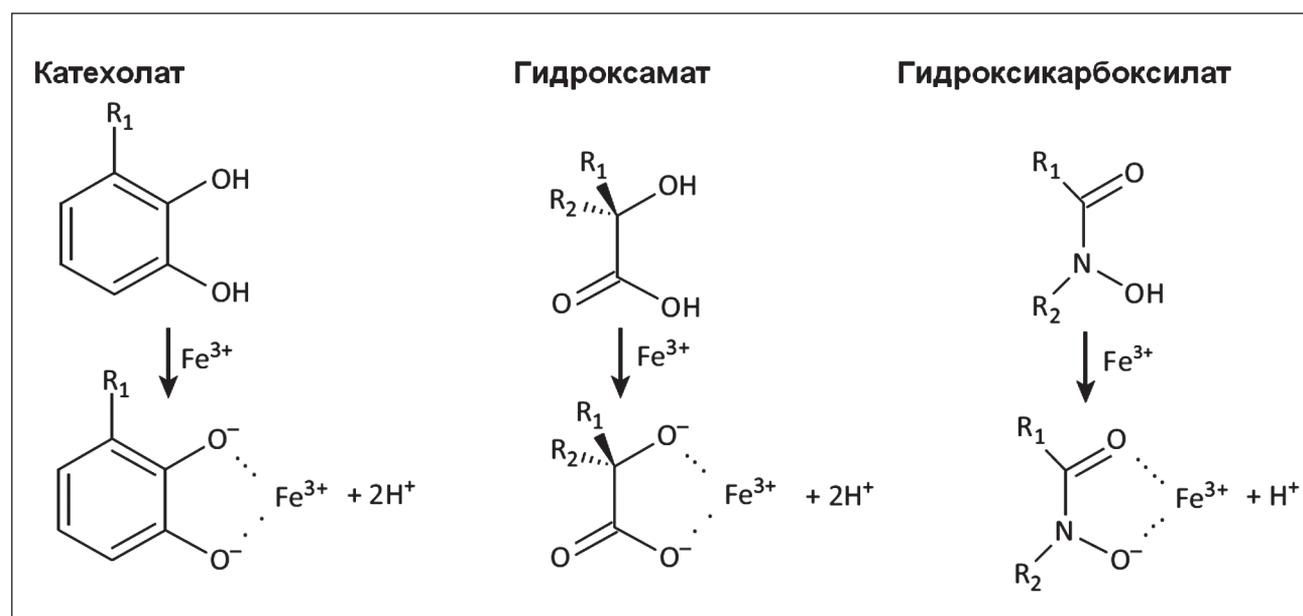


Рисунок 2. Основные функциональные группы сидерофоров, захватывающие ионы Fe^{3+} [23]

параты, а также молекулы, связывающие железо (тетрациклины, антрациклины, салицилаты, гидроксимочевина), оказывают влияние на поглощение железа патогенными микроорганизмами и могут ингибировать или стимулировать рост бактериальных колоний [17, 30].

Из многочисленных препаратов, хелатирующих железо, наиболее признанными и одобренными FDA США являются дефероксамин (Desferrioxamine — DFO)-N-{5-[ацетил(гидрокси)амино]пентил}-N-[5-(4-[(5-аминопентил)(гидрокси)амино]-ксобутаноил)амино)пентил]-N-гидроксисукцинамид ($C_{25}H_{48}N_6O_8$, молекулярная масса 560,68 г/моль⁻¹); деферипрон (deferiprone — DFP)-3-гидрокси-1,2-dimethylpyridin-4(1H)-он; и деферасирокс (deferasirox — DFRA)-4-[3,5-бис(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил] бензойная кислота ($C_{21}H_{15}N_3O_4$, молекулярная масса 373,36 г/моль⁻¹) [35, 36].

Препараты, хелатирующие железо, в определенных клинических случаях могут сыграть ключевую роль, определяющую эффективность анти-

препараты, хелатирующие железо, в определенных клинических случаях могут сыграть ключевую роль, определяющую эффективность анти-

Таблица 2. Неканонические свойства некоторых сидерофоров [27]

Сидерофоры	Неклассические функции
Алкалигин (alcaligin)	Сигнальная система клетки
Аминочелин (aminochelin)	Mo/V транспорт
Азотобактин (azotobactin)	Mo/V транспорт
Азоточелин (azotochelin)	Mo/V транспорт
Коелибактин (coelibactin)	Связывание Zn
Даноксамин (danoxamine)	Антибиотический компонент
Дельфтибактины (delftibactins a, b)	Образование нежелезистых металлофоров
Ферриоксамин b (des)ferrioxamine b)	Образование нежелезистых металлофоров
Ферриоксамин e (des)ferrioxamine e	Образование нежелезистых металлофоров
2,3-дигидрокси-бензоилсерин (2,3-dihydroxy-benzoylserine)	Сигнальная система клетки
Энтеробактин (enterobactin)	Сигнальная система клетки. Ответ на оксидативный стресс
Феррихром (ferrichrome)	Антибиотический компонент
Микакоцидин (micacocidin)	Связывание Zn
Проточелин (protochelin)	Mo/V транспорт Образование нежелезистых металлофоров
Пиочелин (pyochelin)	Связывание Cu. Образование нежелезистых металлофоров. Антибиотическая активность
Пиовердины (pyoverdines)	Связывание Zn. Связывание Cu. Образование нежелезистых металлофоров. Сигнальная система клетки
Пиридин-2,6-дитиокарбоксилат (pyridine-2,6-dithiocarboxylate (pdtc))	Связывание Zn. Связывание Cu. Образование нежелезистых металлофоров
Ризоферрин (rhizoferrin)	Связывание Zn
Салмочелины (salmochelins (s2, s4))	Ответ на оксидативный стресс
Шизокинен (schizokinen)	Связывание Cu. Образование нежелезистых металлофоров
Стафилоферрин a (staphyloferrin a)	Ответ на оксидативный стресс
Стафилоферрин b (staphyloferrin b)	Ответ на оксидативный стресс
Вибриоферрин (vibrioferrin)	Сигнальная система клетки
Иерсиниабактин (yersiniabactin)	Связывание Zn. Связывание Cu. Сигнальная система клетки. Ответ на оксидативный стресс

микробной терапии [30]. Особенности приема и характеристика терапии данными препаратами представлена в табл. 5.

Полагают, что дефероксамин в зависимости от возбудителя может как способствовать, так и препятствовать бактериальному росту, а деферипрон и деферасирокс предотвращают рост колоний патогенных бактерий. Деферипрон характеризуется самым высоким терапевтическим уровнем пролонгированной антимикробной активности [30].

В частности, Choon-Mee Kim и Sung-Heui Shin [29] продемонстрировали, что стандартный хелатор железа дефероксамин, который предотвращает рост коагулазоотрицательных стафилококков (coagulase-negative staphylococci — CoNS), являющихся основными патогенами у пациентов с перегрузкой железом, способствует росту колоний коагулазоположительного золотистого стафилококка.

Деферипрон при относительно высоких дозах активно ингибирует рост всех стафилококковых штаммов [29]. Авторы считают, что применение деферипрона показано для предотвращения развития стафилококковой инфекции у пациентов с перегрузкой железом.

Деферипрон и такие хелаторы железа, как препараты Аро6619 и VK28, ингибируют рост *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, в то время как дефероксамин не оказывает влияния на рост колоний данных бактерий. Установлено, что хелатор железа VK28 обладает бактериоста-

тическим действием на бактерии *Staphylococcus aureus* [46].

Таким образом, препараты, хелатирующие железо, в частности деферипрон и деферасирокс, показаны при инфекционных заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, и при инфекциях у пациентов с синдромом перегрузки железом.

Лактоферрин

Молекула LTF обладает уникальной способностью секвестрировать ионы железа и, таким образом, подавлять жизнедеятельность бактерий, их токсичность и биопленочную активность. Лактоферрин является представителем трансферринового семейства, также включающего в себя собственно TF и овотрансферрин, меланотрансферрин, ингибитор карбоангидразы [22].

Лактоферрин является одним из компонентов вторичных гранул нейтрофилов. Нейтрофилы выступают клетками депо, которые содержат от 3 до 15 мкг LTF в 10^6 нейтрофилов, и высвобождают LTF в местах инфицирования. В физиологических условиях в сыворотке крови уровень концентрации LTF очень низок (0,4–2 мкг/мл), однако во время септического процесса уровень его содержания повышается до 0,2 мг/мл [16].

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что LTF может оказывать бактериостатическое действие за счет железо-хела-

Таблица 3. Патогены, которые при избытке доступного железа вызывают заболевания с более тяжелым течением [30]

Бактерии	Грибы	Простейшие	Вирусы
<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Aeromonas</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Capnocytophaga</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococci</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma</i> spp., <i>Jerovesi</i> , <i>Sacharomyces cerevisiae</i> , <i>Paracoccidioides</i> spp., <i>Pneumocystis</i> , <i>Pythium insidiosum</i> , <i>Rhizopus</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp.	<i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Naegleria</i> , <i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Trypanosoma</i>	CMV, Coxsackie-B, ECHO, Epstein-Barr virus, HBV, HCV, Herpes simplex, Herpes Zoster, HIV, Influenza virus A + B, Parvovirus B-19

тирующей активности, но также может проявлять и бактерицидный эффект за счет взаимодействия с липополисахаридами и поринами грамотрицательных бактерий или с тейхоевыми кислотами грамположительных бактерий [16]. В частности, Blanca Iglesias-Figueroa и соавт. [26] убедительно продемонстрировали, что рекомбинантный LTF проявляет антибактериальную активность против бактерий *Escherichia coli* BL21DE3, *Staphylococcus aureus* FRI137, в несколько меньшей степени — против бактерий *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27833. Антимикробная активность LTF зависит от катионных свойств его молекулы, поскольку увеличение положительного заряда молекулы LTF после амидирования повышает его антибактериальную и противовирусную активность, и наоборот, увеличение отрицательного заряда за счет ацилирования нивелирует данные свойства [37].

Лактоферрин оказывает антибактериальное влияние за счет противодействия бактериальному синтезу высокоаффинных хелаторов ионов трехвалентного железа (сидерофоров) и ограничения доступа бактерий к ионам железа, физически связывая его свободные ионы [39].

Снижение концентрации ионов железа за счет секвестрирующей активности LTF обуславливает изменение движений фимбрий грамотрицательных бактерий. Показано, что LTF-ассоциированный специфический тип движения фимбрий, в частности, у бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, не позволяет бактериям прикрепиться к поверхности клеток хозяина и начать формирование микроколоний, в связи с чем подавляется развитие бактериальной биопленки. Антиплёночная активность LTF наблюдается даже при очень низкой его концентрации (0,02 мг/мл). Прямое подавление роста бактерий наблюдается при значительно более высоких концентрациях LTF (выше в пять и более раз) [1, 4, 16]. Piera Valenti и соавт. [48] продемонстрировали, что LTF коровьего молока подавляет инвазивность биопленки, формируемой бактериями *Burkholderia cenocepacia*, которые были выделены из респираторного тракта больных муковисцидозом. Добавление LTF коровьего молока к монослойным культурам эпителиоцитов во время инфицирования бактериями *Burkholderia cenocepacia* ингибировало продукцию IL-1 β .

Ke Chen и соавт. [11] продемонстрировали, что применение молочной смеси, обогащенной LTF (38 мг LTF в 100 г молока), способствует достоверному снижению риска заболевания острыми респираторными инфекциями у детей первого года жизни.

Также LTF обладает выраженным противовоспалительным действием (табл. 6) [31].

В частности, было показано, что внутрибрюшинное введение LTF экспериментальным мышам с острым поражением легкого спо-

собствует снижению уровня воспалительной реакции. После введения LTF мышам с острым LPS-индуцированным поражением легкого наблюдается значительное снижение активности легочной миелопероксидазы, концентрации TNF- α и количества иммунцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также степени инфильтрации воспалительными клетками ткани пораженных регионов легкого и выраженности отека ткани легких [33].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Abaturov AE. Importance of metal-binding proteins in nonspecific protection of the respiratory tract: Lactoferrin. *Zdorov'e rebenka*. 2009;(19):125-128. In Russian.
2. Aguado-Santacruz GA, Moreno-Gómez BA, Jiménez-Francisco BB, García-Moya E, Preciado-Ortiz RE. Impact of the microbial siderophores and phytosiderophores on the iron assimilation by plants: a synthesis. *Rev Fitotec Mex*. 2012;35(1):9-21.
3. Ahmed E, Holmström SJ. Siderophores in environmental research: roles and applications. *Microb Biotechnol*. 2014 May;7(3):196-208. doi: 10.1111/1751-7915.12117.
4. Ammons MC, Copié V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling*. 2013;29(4):443-55. doi: 10.1080/08927014.2013.773317.
5. Banin E, Vasil ML, Greenberg EP. Iron and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Aug 2;102(31):11076-81.
6. Boukhalfa H, Lack J, Reilly SD, Hersman L, Neu MP. Siderophore production and facilitated uptake of iron and plutonium in *P. putida*. *AIP Conf Proc*. 2003;673:343. doi: 10.1063/1.1594658.
7. Brophy MB, Nakashige TG, Gaillard A, Nolan EM. Contributions of the S100A9 C-terminal tail to high-affinity Mn(II) chelation by the host-defense protein human calprotectin. *J Am Chem Soc*. 2013 Nov 27;135(47):17804-17. doi: 10.1021/ja407147d.
8. Brown LR, Caulkins RC, Schartel TE, et al. Increased Zinc Availability Enhances Initial Aggregation and Biofilm Formation of *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jun 7;7:233. doi: 10.3389/fcimb.2017.00233.
9. Bruhn KW, Spellberg B. Transferrin-mediated iron sequestration as a novel therapy for bacterial and fungal infections. *Curr Opin Microbiol*. 2015 Oct;27:57-61. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.005.
10. Capdevila DA, Edmonds KA, Giedroc DP. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria. *Essays Biochem*. 2017 May 9;61(2):177-200. doi: 10.1042/EBC20160076.
11. Chen K, Chai L, Li H, et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2016 Feb;32(2):222-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.010.
12. Chitambar CR. The therapeutic potential of iron-targeting gallium compounds in human disease: From basic research to clinical application. *Pharmacol Res*. 2017 Jan;115:56-64. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.009.
13. Chu BC, Garcia-Herrero A, Johanson TH, et al. Siderophore uptake in bacteria and the battle for iron with the host; a bird's eye view. *Biometals*. 2010 Aug;23(4):601-11. doi: 10.1007/s10534-010-9361-x.

14. Cornelis P. Iron uptake and metabolism in pseudomonads. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010 May;86(6):1637-45. doi: 10.1007/s00253-010-2550-2.
15. Deicke M, Mohr JF, Bellenger JP, Wichard T. Metallophore mapping in complex matrices by metal isotope coded profiling of organic ligands. *Analyst*. 2014 Dec 7;139(23):6096-9. doi: 10.1039/c4an01461h.
16. Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, de la Garza M. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 1;18(3). pii: E501. doi: 10.3390/ijms18030501.
17. Ferreira D, Seca AM, C G AD, Silva AM. Targeting human pathogenic bacteria by siderophores: A proteomics review. *J Proteomics*. 2016 Aug 11;145:153-66. doi: 10.1016/j.jprot.2016.04.006.
18. Francis J, Macturk HM, Madinaveitia J, Snow GA. Mycobactin, a growth factor for *Mycobacterium johnei*. I. Isolation from *Mycobacterium phlei*. *Biochem J*. 1953 Nov;55(4):596-607.
19. Fu D, Finney L. Metalloproteomics: challenges and prospective for clinical research applications. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Feb;11(1):13-9. doi: 10.1586/14789450.2014.876365.
20. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018 Jan;107(1):7-15. doi: 10.1007/s12185-017-2366-2.
21. Ge R, Sun X. Iron acquisition and regulation systems in *Streptococcus* species. *Metallomics*. 2014 May;6(5):996-1003. doi: 10.1039/c4mt00011k.
22. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Apr;33(4):301.e1-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
23. Górska A, Sloderbach A, Marszał MP. Siderophore-drug complexes: potential medicinal applications of the 'Trojan horse' strategy. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Sep;35(9):442-9. doi: 10.1016/j.tips.2014.06.007.
24. Guillén C, McInnes IB, Vaughan DM et al. Enhanced Th1 response to *Staphylococcus aureus* infection in human lactoferrin-transgenic mice. *J Immunol*. 2002 Apr 15;168(8):3950-7.
25. Holden VI, Bachman MA. Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics*. 2015 Jun;7(6):986-95. doi: 10.1039/c4mt00333k.
26. Iglesias-Figueroa B, Valdiviezo-Godina N, Siqueiros-Cendón T, Sinagawa-García S, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. High-Level Expression of Recombinant Bovine Lactoferrin in *Pichia pastoris* with Antimicrobial Activity. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 9;17(6). pii: E902. doi: 10.3390/ijms17060902.
27. Johnstone TC, Nolan EM. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans*. 2015 Apr 14;44(14):6320-39. doi: 10.1039/c4dt03559c.
28. Jung M, Mertens C, Bauer R, Rehwal C, Brüne B. Lipocalin-2 and iron trafficking in the tumor microenvironment. *Pharmacol Res*. 2017 Jun;120:146-156. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.018.
29. Kim CM, Shin SH. Effect of iron-chelator deferiprone on the in vitro growth of staphylococci. *J Korean Med Sci*. 2009 Apr;24(2):289-95. doi: 10.3346/jkms.2009.24.2.289.
30. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A, Skiada A, Petrikos G. The role of iron and chelators on infections in iron overload and non iron loaded conditions: prospects for the design of new antimicrobial therapies. *Hemoglobin*. 2010 Jun;34(3):227-39. doi: 10.3109/03630269.2010.483662.
31. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017 Nov 6;8:1438. doi: 10.3389/fimmu.2017.01438.
32. Lhospice S, Gomez NO, Ouerdane L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* zinc uptake in chelating environment is primarily mediated by the metallophore pseudopaline. *Sci Rep*. 2017 Dec 7;7(1):17132. doi: 10.1038/s41598-017-16765-9.
33. Li XJ, Liu DP, Chen HL, et al. Lactoferrin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Int Immunopharmacol*. 2012 Feb;12(2):460-4. doi: 10.1016/j.intimp.2012.01.001.
34. McFarlane JS, Lamb AL. Biosynthesis of an Opine Metallophore by *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochemistry*. 2017 Nov 14;56(45):5967-5971. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00804.
35. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, et al. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016 Oct 1;10(4):239-247.
36. Nurchi VM, Crisponi G, Lachowicz JJ, Medici S, Peana M, Zoroddu MA. Chemical features of in use and in progress chelators for iron overload. *J Trace Elem Med Biol*. 2016 Dec;38:10-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.05.010.
37. Pan Y, Wan J, Roginski H, et al. Comparison of the effects of acylation and amidation on the antimicrobial and antiviral properties of lactoferrin. *Let Appl Microbiol*. 2007 Mar;44(3):229-34. doi: 10.1111/j.1472-765X.2006.02081.x.
38. Reinhart AA, Oglesby-Sherrouse A.G. Regulation of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence by Distinct Iron Sources. *Genes (Basel)*. 2016 Dec 14;7(12). pii: E126. Review. doi: 10.3390/genes7120126.
39. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 15;18(9). pii: E1985. doi: 10.3390/ijms18091985.
40. Russo TA, Shon AS, Beanan JM, et al. Hypervirulent *K. pneumoniae* secretes more and more active iron-acquisition molecules than "classical" *K. pneumoniae* thereby enhancing its virulence. *PLoS One*. 2011;6(10):e26734. doi: 10.1371/journal.pone.0026734.
41. Saha M, Sarkar S, Sarkar B, Sharma BK, Bhattacharjee S, Tribedi P. Microbial siderophores and their potential applications: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Mar;23(5):3984-99. doi: 10.1007/s11356-015-4294-0.
42. Sheldon JR, Laakso HA, Heinrichs DE. Iron Acquisition Strategies of Bacterial Pathogens. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0010-2015.
43. Sia AK, Allred BE, Raymond KN. Siderocalins: Siderophore binding proteins evolved for primary pathogen host defense. *Curr Opin Chem Biol*. 2013 Apr;17(2):150-7. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.11.014.
44. Smith DJ, Lamont IL, Anderson GJ, Reid DW. Targeting iron uptake to control *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1723-36. doi: 10.1183/09031936.00124012.
45. Soares MP, Weiss G. The Iron age of host-microbe interactions. *EMBO Rep*. 2015 Nov;16(11):1482-500. doi: 10.15252/embr.201540558.
46. Thompson MG, Corey BW, Si Y, Craft DW, Zurawski DV. Antibacterial activities of iron chelators against common nosocomial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Oct;56(10):5419-21. doi: 10.1128/AAC.01197-12.
47. Troxell B, Yang XF. Metal-dependent gene regulation in the causative agent of Lyme disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Nov 15;3:79. doi: 10.3389/fcimb.2013.00079.
48. Valenti P, Catizone A, Pantanella F et al. Lactoferrin decreases inflammatory response by cystic fibrosis bronchial cells invaded with *Burkholderia cenocepacia* iron-modulated biofilm. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct-Dec;24(4):1057-68. doi: 10.1177/039463201102400423.
49. Wilson BR, Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. *Trends Mol Med*. 2016 Dec;22(12):1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
50. Zheng T, Nolan EM. Siderophore-based detection of Fe(III) and microbial pathogens. *Metallomics*. 2012 Aug;4(9):866-80. doi: 10.1039/c2mt20082a.

Получено 14.05.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Медикаментозне обмеження доступності іонів заліза для патогенних бактерій (частина 1)

Резюме. Більшість бактерій є мікроорганізмами, для забезпечення життєдіяльності яких необхідно залізо. Залізо є найважливішим макроелементом мікроорганізмів, діючи як переносник електронів і кофактор синтезу ДНК і РНК. Велика частина бактерій поглинає залізо за допомогою сидерофорів. Деякі бактерії продукують гемофори (аналогічні сидерофорам), призначені для отримання заліза з екзогенного гема (ферумпротопорфірину). Також частина представників бактеріального світу експресують рецептори до трансферину і лактоферину, що дозволяє їм використовувати залізо, пов'язане з даними протеїнами. Встановлено, що надлишок заліза в макроорганізмі асоційований з розвитком хронічного перебігу інфекційного процесу, оскільки високі рівні іонів заліза сприяють фор-

муванню біоплівки патогенних бактерій. Порушення забезпечення залізом бактерії за рахунок зниження концентрації доступних іонів заліза; інгібування синтезу бактеріальних сидерофорів; застосування препаратів, що містять сидерофори, кон'юговані з антибіотиками; застосування препаратів, що містять галій, який конкурентно витісняє залізо, може викликати загибель патогенних мікроорганізмів і сприяти процесу одужання. На основі сидерофорів розроблені численні лікарські засоби, що захоплюють іони заліза. У певних клінічних випадках препарати, що зв'язують залізо, можуть відігравати ключову роль в ефективності антимікробної терапії.

Ключові слова: пневмонії; залізо; патогенні бактерії; управління забезпеченням залізом

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Drug limitation of the availability of iron ions for pathogenic bacteria (part 1)

Abstract. Most bacteria are microorganisms that require iron to support their vital functions. Iron is the most important macroelement of microorganisms acting as an electron carrier and cofactor of DNA and RNA synthesis. Most bacteria absorb iron with siderophores. Some bacteria produce hemophores (similar to siderophores) intended for obtaining iron from exogenous heme (iron protoporphyrin). Also, some representatives of the bacterial world express receptors for transferrin and lactoferrin, which allows them to utilize iron associated with these proteins. It has been established that iron excess in macroorganism is associated with the chronic course of infectious process, since high levels of iron ions contribute to the formation of biofilms

of pathogenic bacteria. Violation of the bacterial supply with iron due to reduced level of available iron ions; inhibition of bacterial siderophore synthesis; use of drugs containing siderophores conjugated with antibiotics; use of drugs containing gallium, which competitively replaces iron, can cause the death of pathogenic microorganisms and contribute to the recovery. Numerous drugs capturing iron ions are developed on the basis of siderophores. Iron chelating drugs in certain clinical cases can play a key role in determining the effectiveness of antimicrobial therapy.

Keywords: pneumonia; iron; pathogenic bacteria; iron supply management