

В.В. Леонов ¹, Н.А. Курлович ², Л.В. Леонова ¹, Н.М. Фатеева ³**О ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ГОМЕОСТАЗ ЖЕЛЕЗА
В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ ГБОУ ВПО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
(Ханты-Мансийск)² Консультативно-диагностическая поликлиника им. Е.М. Нигинского (Тюмень)³ ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования РФ (Тюмень)

Важное место в защите организма человека от патогенных микроорганизмов занимает гомеостаз железа, направленный на лишение патогена доступного железа. При развитии инфекции микроорганизмы вынуждены преодолевать создаваемый организмом хозяина дефицит железа. В обзоре показаны способы добывания железа микроорганизмами в организме хозяина. Приведены современные данные об изменении гомеостаза железа при инфекции, выделены основные регуляторы этого процесса. Теоретически обоснована возможность влияния микроорганизмов на гомеостаз железа за счет способности инактивировать гепсидин – антигепсидиновой активности.

Ключевые слова: гомеостаз железа, способы добывания железа микроорганизмами, гепсидин, антигепсидиновая активность

**ABOUT THE OPPORTUNITIES TO INFLUENCE MICROORGANISMS
ON THE IRON HOMEOSTASIS IN THE HOST ORGANISM (LITERATURE REVIEW)**V.V. Leonov ¹, N.A. Kurlovich ², L.V. Leonova ¹, N.M. Fateeva ³¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk² Consultative-Diagnostic Polyclinic named after E.M. Niginsky, Tyumen³ Tyumen State University, Tyumen, Tyumen

Iron homeostasis, aimed at depriving the pathogen of available iron, takes an important role in protecting human body against pathogens. When infection occurs, microorganisms must overcome iron deficiency in a host organism. This review describes microorganisms' ways of gaining iron in the host organism, presents present-day data on changing of iron homeostasis during infection and the main regulators of this process. Theoretical substantiation was given of the possibility of microorganisms' influence on iron homeostasis due to ability to inactivate hepcidin – antihepcidin activity.

Key words: iron homeostasis, microorganisms' ways of gaining iron, hepcidin, antihepcidin activity

Из всех микроэлементов, способных влиять на исход взаимодействия микро- и макроорганизма, железо играет наиболее важную роль. Это связано с тем, что большинство бактерий являются «феррозависимыми», то есть для их роста и увеличения вирулентности абсолютно необходимо железо.

В организме млекопитающих ионы железа недоступны для микроорганизмов, так как находятся в связанном состоянии с различными белками. Около 2/3 всего железа организма входит в состав гемпротеидов, таких как гемоглобин. Основным депо железа в организме является ферритин, который содержит 4500 ионов Fe³⁺, что составляет 30 % всего железа организма. Циркуляция железа в организме осуществляется за счет транспортных белков трансферрина (Tf) и лактоферрина (Lf). Оба эти белка связывают железо с высокой аффинностью, константа связывания ~10⁻²⁴ М, что существенно меньше оптимальной для жизнедеятельности большинства бактерий концентрации – 1,0 до 5,0 мкМ [8]. Таким образом, гомеостаз железа в организме млекопитающих приводит к уменьшению концентрации свободного железа. Эволюционно стратегия организма хозяина в лишении патогенов железа имеет большое значение для противоинфекционной защиты и в целом способствует сохранению вида.

В свою очередь патогены выработали способы добывания железа, необходимые им для реализа-

ции своего вирулентного потенциала. Снижение концентрации железа в окружающей среде является сигналом для экспрессии генов, стимулирующих активность способов добывания железа. Выявлен глобальный белковый регулятор экспрессии генов, активирующих способы добывания железа и вирулентности у бактерий – Fur (*ferric uptake repressors*) или DtxR (*diphtheria toxin regulator*) [6, 16]. Известны 4 способа добывания железа патогенами в организме хозяина [4, 28]:

1. Прямое поглощение ионов Fe²⁺;
2. Связывание трансферринов и ферритина;
3. Синтез гемолизинов;
4. Синтез сидерофоров.

Все способы добывания железа можно разделить на прямые и косвенные. Прямые способы заключаются в непосредственном поглощении свободных ионов Fe²⁺ и ионов Fe³⁺ связанных с железосвязывающими белками – Tf, Lf, ферритина и др. (способы 1 и 2). Недостатком, ограничивающим распространение данных способов, является необходимость наличия рецептора на поверхности микробной клетки для соответствующего железосвязывающего белка и собственно Fe²⁺, которые практически отсутствуют в окружающей среде. Еще одним прямым способом добывания железа является синтез низкомолекулярных хелаторов Fe³⁺ – сидерофоров. Этот способ является

наиболее распространенным, обнаружен у широкого круга прокариотических и эукариотических микроорганизмов, так как позволяет использовать для получения железа разнообразные субстраты, независимо от их природы (способ 4). Синтез микроорганизмами гемолизина делает доступным для поглощения гем/гемоглобин из разрушенных эритроцитов и можно рассматривать как косвенный способ добыwania железа (способ 3).

Рассмотренные выше способы добыwania железа являются хорошо изученными, подробную информацию о них можно найти в соответствующих обзорах и статьях [9, 14, 21, 27, 29].

Накопленные за последние годы данные о биологических свойствах патогенов и изменению гомеостаза железа при инфекции, позволяют предполагать существование у микроорганизмов способности влиять на гомеостаз железа за счет блокады его основного белкового регулятора – гепсидина (Hr).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЖЕЛЕЗА ПРИ ИНФЕКЦИИ

Интерес к гомеостазу железа возрос в 2001 году в связи с тем, что был открыт главный гормональный регулятор гомеостаза железа в организме человека – Hr. Впервые Hr выделили и описали С.Н. Park с соавт. из мочи, а в дальнейшем он был обнаружен в плазме крови [13, 22, 25].

Воспаление, вызванное инфекцией стимулирует выделение макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6 и апо-Lf. ИЛ-1 индуцирует синтез Н-цепей ферритина макрофагов, что приводит к образованию «ловушек» для железа, аналогичную функцию выполняет Lf. Апо-Lf образует комплекс с церулоплазмином (Cp), что способствует эффективному взаимодействию Fe^{3+} с железосвязывающими доменами Lf. После связывания железа Lf хранится в макрофагах в виде комплекса с ферритином [18, 23]. Через 3 часа после начала воспалительной реакции происходит увеличение синтеза ИЛ-6, а уже через 6 часов определяется пик экспрессии Hr в плазме крови. Вероятно, бактерии и патоген-ассоциированные макромолекулы, такие как липополисахарид (ЛПС), действуют на макрофаги увеличивают синтез ИЛ-6, который стимулирует синтез гепатоцитами Hr [7]. Hr плазмы связывается со своим рецептором – белком ферропортином (FEP). FEP экспрессируется исключительно клетками макрофагально-моноцитарной линии на мембранах эндосом, регулирует внутриклеточное распределение и освобождение железа макрофагами в плазму крови [12, 19]. Комплекс FEP-Hr подвергается протеолизу в составе протеасомы и выход железа в плазму из макрофагов становится невозможен. Макрофаги и моноциты начинают активно поглощать железо плазмы через трансферриновые (TfR) и лактоферриновые (LfR) рецепторы, тем самым затрудняется соединение железа с эритроидными клетками и приводит к развитию инфекционной анемии. Аналогичная ситуация наблюдается при опухолях: развивается анемия, повышаются уровни Hr, ферритина и ИЛ-6 [15]. На рисунке 1 представлена схема, иллюстрирующая механизмы участия Hr и Lf в развитии гипoferремии при инфекции.

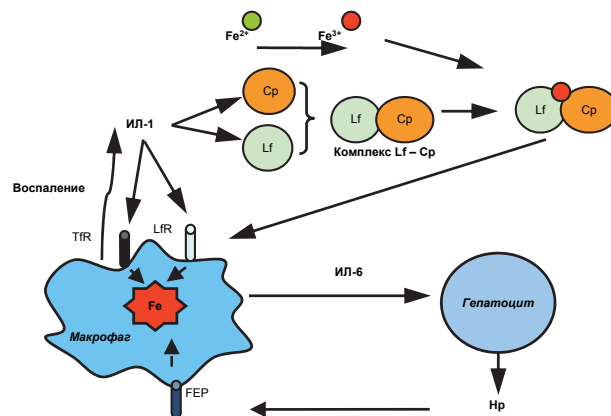


Рис. 1. Гомеостаз железа при инфекции.

Таким образом, экспрессия гена Hr увеличивается во время инфекции и Hr можно рассматривать как связующее звено между врожденным иммунитетом и гомеостазом железа. Действительно, лишение патогенов железа способствует сохранению колонизационной резистентности за счет сдерживания вирулентного потенциала микроорганизмов. Однако эффекты Hr при инфекции могут быть совсем неоднозначны и зависеть от биологических свойств патогена.

АНТИГЕПСИДИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ: ОБОСНОВАНИЕ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ИНФЕКТОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

В этой части обзора мы попытаемся обосновать существование у микроорганизмов регуляторного механизма, позволяющего влиять на гомеостаз железа и изменять его в свою пользу. В аспекте рассматриваемой проблемы увеличение концентрации Hr в плазме следует считать главным механизмом, обеспечивающим лишение патогенов железа при инфекции. Можно предположить, что, патогены с целью удовлетворения собственных потребностей в железе эволюционно выработали способы инактивировать Hr.

Интересно, что изначально Hr был обнаружен как антимикробный пептид. Молекула Hr является амфипатической, что позволяет ему взаимодействовать с наружной мембраной грамотрицательных бактерий и приводить к ее дезинтеграции. В химической структуре Hr присутствуют 4 дисульфидные связи, что сближает его с α -дефенсинами млекопитающих [26]. Однако в аминокислотной последовательности Hr было обнаружено большое число повторов, что привело к заключению, что его основная функция заключается не в антимикробном действии. Антимикробные пептиды, в отличие от системы адаптивного иммунитета, имеют более древнее происхождение, считается, что пептидные гормоны млекопитающих произошли от антимикробных пептидов. Поэтому неудивительно, что многие пептидные гормоны обладают полифункциональностью. Широко известно, что окситоцин помимо стимуляции сокращения гладкой мускулатуры обладает иммуностимулирующей функцией, стимулирует пролиферацию клеток и тканей организма и снижает персистентные свойства

микроорганизмов [3]. Карнозин помимо участия в сокращении скелетных мышц обладает выраженным антибактериальным эффектом [2]. Микроорганизмы эволюционно научились инактивировать анти-микробные пептиды. В свое время были выявлены антилизозимная, «антиинтерфероновая», антикомплементарная, антииммуноглобулиновая и др. активности микроорганизмов [1]. Вполне логично, что одной из ключевых персистентных характеристик патогенов, имеющих важное значение для их размножения в организме хозяина должна быть способность инактивировать Нр – антигепсидиновая активность. Учитывая данные о химической структуре Нр можно прогнозировать, что он возник как антимикробный пептид, а в процессе эволюции расширил свои функции став главным белковым гормональным регулятором гомеостаза железа в организме млекопитающих. Наличие антигепсидиновой активности у микроорганизмов должно блокировать все железозависимые антимикробные механизмы организма хозяина и способствовать персистенции патогена.

Внутриклеточным патогенам для длительной персистенции необходимо постоянное пополнение запасов железа внутри клетки. Показано, что *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Ehrlichia spp.* и др. патогены способны увеличивать экспрессию TfR1 на поверхности макрофагов, активировать ферроредуктазу (Steir-3) и мембранный транспортер железа FEP, что приводит к увеличению пула железа внутри макрофагов [10, 11, 17, 24]. Очевидно, что Нр, стимулируя FEP-опосредованное поглощение железа, должен способствовать длительной персистенции внутриклеточных патогенов. В опытах *in vitro* на мышинных макрофагах, зараженных сальмонеллами показано, что добавление Нр способствует их внутриклеточному росту, что связано со стимуляцией FEP-опосредованного поглощения железа макрофагами [20].

Иначе обстоит дело с внеклеточными патогенами, при фагоцитозе которых не происходит индукция TfR1 на поверхности макрофага. Для таких патогенов FEP-опосредованное распределение железа внутри макрофага способствует их киллингу через железозависимые бактерицидные механизмы фагоцитоза. Инактивирование Нр внеклеточными патогенами должно привести к увеличению доступного для микроорганизмов внеклеточного железа и будет способствовать их выживанию в организме хозяина.

Таким образом, из имеющихся на сегодняшний день данных о функциях Нр следует признать, что его основная роль при инфекции состоит в лишении патогенов доступного железа и защите организма от бактериемии. Наличие антигепсидиновой активности позволит бактериям выживать и размножаться в крови. Необходимо подчеркнуть, что на современном этапе условно-патогенные микроорганизмы считаются главными этиологическими агентами сепсиса [5]. Вполне возможно, что способность условно-патогенных бактерий к транслокации связана с железозависимостью их патогенных свойств.

Показано, что штаммы условно-патогенных бактерий, выделенные из крови обладают наибольшей железозависимостью, по сравнению со штаммами, выделенными из других источников [8]. Наличие антигепсидиновой активности условно-патогенных микроорганизмов должно сочетаться с необходимыми для транслокации железозависимыми факторами инвазии. Приведенные размышления указывают на необходимость изучения роли Нр в патогенезе инфекционных заболеваний, что позволит уточнить его роль в защите организма от развития септических осложнений, а также выявить инфектологические функции антигепсидиновой активности микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 367 с.
2. Бухарин О.В., Стадников А.А., Чернова О.Л., Киргизова С.Б. и др. Биологическое значение антикарнозиновой активности бактерий // Журн. микробиол. – 2000. – № 4. – С. 56–59.
3. Бухарин О.В., Скоробогатых Ю.И., Курлаев П.П. Экспериментальное обоснование эффективности сочетанного применения ципрофлоксацина с окситоцином // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2007. – № 5. – С. 70–73.
4. Ермилова Е.В. Молекулярные аспекты адаптации прокариот. – СПб.: СПбГУ, 2007. – 299 с.
5. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
6. Козырев Д.П., Васинова Н.А. Роль железорегулируемых генов в патогенности бактерий // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 5. – С. 465–472.
7. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – Т. 87, № 1. – 2008. – С. 67–74.
8. Леонов В.В., Молчанова Т.Н. Влияние железа на ростовые характеристики условно-патогенных бактерий // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 41–43.
9. Andreeva-Kovalevskaya Zh.I., Solonin A.S., Sineva E.V., Ternovsky V.I. Pore-Forming Proteins and Adaptation of Living Organisms to Environmental Conditions // Biochemistry. – 2008. – Vol. 73, N 13. – P. 1473–1492.
10. Barnewall R.E., Ohashi N., Rikihisa Y. Ehrlichia chaffeensis and E. sennetsu, but not the human granulocytic ehrlichiosis agent, colocalize with transferrin receptor and up-regulate transferrin receptor mRNA by activating iron-responsive protein 1 // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 2258–2265.
11. Clemens D.L., Horwitz M.A. The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin // J. Exp. Med. – 1996. – Vol. 184. – P. 1349–1355.
12. De Domenico I., W.D. McVey E., Nemeth T., Ganz E. et al. Molecular and clinical correlates in iron overload associated with mutations in ferroportin // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 1092–1095.

13. Ganz T. Hepcidin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 183–198.

14. Genco C.A., Dixon D.W. Emerging strategies in microbial haem capture // *Molecular Microbiology.* – 2001. – Vol. 39, N 1. – P. 1–11.

15. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., Gunshin Y. et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 482–488.

16. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 172–177.

17. Howe D., Mallavia L.P. Coxiella burnetii infection increases transferrin receptors on J774A. 1 cells // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3236–3241.

18. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E., van der H.H. et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, N 5. – P. 1864–1866.

19. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., Aydemir F. et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1324–1328.

20. Nakanishi T., Hasuike Y., Otaki Y., Kida A. et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3092–3100.

21. Neilands Siderophores J.B. Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds The // *Journal of Biological Chemistry.* – 1995. – Vol. 270, N 45. – P. 26723–26726.

22. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science.* – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–2093.

23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, N 9. – P. 1271–1276.

24. Pan X., Tamilselvam B., Hansen E., Daefler S. Modulation of iron homeostasis in macrophages by bacterial intracellular pathogens // *BMC Microbiology.* – 2010. – Vol. 10, N 64. – P. 2–13.

25. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 11. – P. 7806–7810.

26. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K. Plant defensins // *Planta.* – 2002. – Vol. 216, N 2. – P. 193–202.

27. Wandersman C., Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 215–220.

28. Wandersman C., Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol. 58. – P. 611–647.

29. Welch R.A. Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria // *Mol Microbiol.* – 1991. – Vol. 5, N 3. – P. 521–528.

REFERENCES

1. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. – Moscow: Medicina; Ekaterinburg: UrO RAN, 1999. – 367 p.

2. Bukharin O.V., Stadnikov A.A., Chernova O.L., Kirgizova S.B. et al. The biological significance of bacterial anticarnosine activity // *Zh. Mikrobiol.* – 2000. – N 4. – P. 56–59.

3. Bukharin O.V., Skorobogatykh Y.I., Kurlaev P.P. Experimental evaluation of the effectiveness of combined use of ciprofloxacin with oxytocin // *Zh. Mikrobiol.* – 2007. – N 5. – P. 70–73.

4. Ermilova E.V. Molecular aspects of adaptation of prokaryotes. – SPb.: SPbGU, 2007. – 299 p.

5. Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, the concept of modern immunotherapy. – SPb.: Dialekt, 2006. – 304 p.

6. Kozyrev D.P., Vasinova N.A. Role iron-regulated genes in bacterial pathogenicity // *Citologiya.* – 2004. – Vol. 46, N 5. – P. 465–472.

7. Levina A.A., Kazyukova T.V., Cvetaeva N.V., Sergeeva A.I. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis // *Pediatrics.* – Vol. 87, N 1. – 2008. – P. 67–74.

8. Leonov V.V., Molchanova T.N. Effect of iron on the growth characteristics of opportunistic bacteria // *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala.* – 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 41–43.

9. Andreeva-Kovalevskaya Zh.I., Solonin A.S., Sineva E.V., Ternovsky V.I. Pore-Forming Proteins and Adaptation of Living Organisms to Environmental Conditions // *Biochemistry.* – 2008. – Vol. 73, N 13. – P. 1473–1492.

10. Barnewall R.E., Ohashi N., Rikihisa Y. Ehrlichia chaffeensis and E.sennetsu, but not the human granulocytic ehrlichiosis agent, colocalize with transferrin receptor and up-regulate transferrin receptor mRNA by activating iron-responsive protein 1 // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2258–2265.

11. Clemens D.L., Horwitz M.A. The Mycobacterium tuberculosis phagosome interacts with early endosomes and is accessible to exogenously administered transferrin // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184. – P. 1349–1355.

12. De Domenico I., W.D. McVey E., Nemeth T., Ganz E. et al. Molecular and clinical correlates in iron overload associated with mutations in ferroportin // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1092–1095.

13. Ganz T. Hepcidin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 183–198.

14. Genco C.A., Dixon D.W. Emerging strategies in microbial haem capture // *Molecular Microbiology.* – 2001. – Vol. 39, N 1. – P. 1–11.

15. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V., Gunshin Y. et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 482–488.

16. Hantke K. Iron and metal regulation in bacteria. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 172–177.

17. Howe D., Mallavia L.P. Coxiella burnetii infection increases transferrin receptors on J774A. 1 cells // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3236–3241.

18. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E., van der H.H. et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 5. – P. 1864–1866.
19. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., Aydemir F. et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 1324–1328.
20. Nakanishi T., Hasuike Y., Otaki Y., Kida A. et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? // *Nephrol Dial Transplant*. – 2011. – Vol. 26. – P. 3092–3100.
21. Neilands Siderophores J.B. Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, N 45. – P. 26723–26726.
22. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–2093.
23. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL-6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, N 9. – P. 1271–1276.
24. Pan X., Tamilselvam B., Hansen E., Daefler S. Modulation of iron homeostasis in macrophages by bacterial intracellular pathogens // *BMC Microbiology*. – 2010. – Vol. 10, N 64. – P. 2–13.
25. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 11. – P. 7806–7810.
26. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K. Plant defensins // *Planta*. – 2002. – Vol. 216, N 2. – P. 193–202.
27. Wandersman C., Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 215–220.
28. Wandersman C., Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol. 58. – P. 611–647.
29. Welch R.A. Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria // *Mol Microbiol.* – 1991. – Vol. 5, N 3. – P. 521–528.

Сведения об авторах

Леонов Вадим Вячеславович – кандидат технических наук, доцент кафедры биологии с курсом микробиологии ГБОУ ВПО ХМАО-ЮГРЫ Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; тел.: 8 (3467) 39-34-42; e-mail: leonovvadim@yandex.ru)

Курлович Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением Консультативно-диагностической поликлиники им. Е.М. Нигинского (625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 89-А; тел.: 8 (3452) 39-02-02)

Леонова Любовь Вячеславовна – студентка 3-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО ХМАО-Югры Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Фатеева Надежда Михайловна – доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин и безопасной жизнедеятельности ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования РФ (625007, г. Тюмень, ул. Проезд 9 мая, 5; тел.: 8 (3452) 36-94-61)

Information about the authors

Leonov Vadim Vyacheslavovich – candidate of technical science, associated professor of the department of biology with the course of microbiology of Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Mira str., 40, Khanty-Mansiysk, 628011; tel.: 8 (3467) 39-34-42; e-mail: leonovvadim@yandex.ru)

Kurlovich Nikolay Alekseevich – candidate of medical science, head of the clinical-diagnostic unit of the Consultative-Diagnostic Polyclinic named after E.M. Niginsky (Melnikaite str., 89-A, Tyumen, 625026; tel.: 8 (3452) 39-02-02)

Leonova Lyubov Vyacheslavovna – 3rd year student of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Faculty of Medicine

Fateyeva Nadezda Michailovna – professor of the department of biomedical disciplines and life safety at Tyumen State University (Proyezd 9 Maya str., 5, Tyumen, 625007; tel.: 8 (3452) 36-94-61)