

РОЛЬ ЗАЛІЗА У БАКТЕРІЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ І МІКРОЕЛЕМЕНТНОМУ ІМУНІТЕТІ

На підставі даних представлено огляду робіт і попередніх повідомлень в наукових журналах можна зробити наступні висновки. Патогенні бактерії можуть розмножуватися в тваринному організмі завдяки продукції залізов'язуючих сідерофорів, які допомагають їм одержати залізо від трансферину, лактоферину або ферритину їх господарів. Визначальним фактором механізму придбання заліза є ліпополісахарид (ЛПС) вірулентних бактерій, який сам або за допомогою сідерофорів забезпечує їх залізом - суттєвим ростовим мікроелементом. Вирішальну роль, особливо в придбанні заліза в організмі тварин, відіграє ЛПС і він повинен вважатися фактором вірулентності інвазійних бактерій.

У відповідь на бактерійні інфекції або запалення тканин тварини зменшують наявність заліза для використання проникнутими паразитами. Інфіковані тварини обмежують абсорбцію заліза із шлунково-кишкового тракту, зменшують наявність заліза в крові і розвивають гарячку, яка зменшує продукування бактеріями сідерофорів. Ці захисні відповіді створюють місцеву або загальну гіпоферремію, яка становить суть мікроелементного (харчового) імунітету. Також захисна гіпоферремія може виникати у відповідь на ін'єкції легко виділюваних чужорідних сідерофорів із сильнішою залізов'язуючою активністю у порівнянні з трансферином. Отже, сідерофори деяких нешкідливих бактерій можуть пригнічувати ріст інфекційних бактерій або пухлин шляхом індукції гіпоферремії.

Внутрішньочеревне введення заліза нормальним та імунізованим живими вакцинами мишам забезпечує ріст інфекційних бактерій не тільки суттєвим живильним фактором, але і надає їм можливість нейтралізувати мікроелементний і набутий імунітет. Залізорезистентний імунітет вакцинованих мишей може бути індукований додатковою стимуляцією теплом вбитими вірулентними бактеріями, що викликає утворення антитіл до їх факторів вірулентності. Реакція цих антитіл з проникнутими бактеріями повинна випереджувати фагоцитоз активованими макрофагами. Приймаючи до уваги вирішальну роль захисних антитіл в залізорезистентному імунітеті, цей антибактеріальний захист ми назвали антитілозалежною антибактеріальною цитотоксичністю.

Мікроорганізми в процесі еволюції виробили різні способи добування життєдайних атомів заліза на молекулярному рівні. Понад півстоліття тому (1955) я розпочав у Стенфордському університеті дослідження механізмів пригнічення росту туберкульозних бактерій в людських і тваринних сироватках крові [2]. На відміну від підручників з мікробіології і публікацій про тваринні сироватки як найкраще середовище для вирощування *Mycobacterium tuberculosis*, в наших дослідах останні не росли у нерозведених тваринних сироватках, за винятком сироватки морської свинки. Мікобактерії росли в сироватках нормальних, але не вакцинованих мишей [3]. Виявилося, що попередні дослідники постійно вживали сироватки, попередньо розведені різними бульйонами. Ми підтвердили цей факт, а також показали відсутність росту мікобактерій в сироватках, розведених 0,9 % розчином NaCl. Отже, бульйони повинні містити невідомий фактор для росту мікобактерій або нейтралізувати антибактерійну дію сироваток. Згодом у Бейльорському університеті ми вперше встановили, що таким фактором є залізо [5]. Внесення 3 мг солі заліза до 1 мл сироватки забезпечувало добрий ріст мікобактерій. Нагрівання сироваток до 67°C приводить до втрати ними антибактерійної дії. Залізо не впливає на продукцію антитіл та їх активність з комплементом чи макрофагами [17].

Трансферин (Тр). Ріст мікобактерій в нагрітих сироватках вказував на білок як антибактерійний фактор, який денатурується та інактивується підвищеною температурою. За допомогою електрофорезу у барбітуратному буфері (рН 8,6) вдалося розділити сироваткові білки на поодинокі фракції і дослідити їх антибактерійну активність. Фракція, яка стримувала ріст мікобактерій, була в групі бета-глобулінів. Реакція преципітації з Кумбс-антисироваткою до людських сироваткових протеїнів виявила Тр як антибактерійний білок [3]. На рис. 1 показана затримка росту туберкульозних бактерій навколо лунок в агаровім середовищі, які містили різні кількості Тр у фізіологічному розчині солі. Із даних табл. 1 видно, що ріст мікобактерій залежить від пропорції між Тр і залізом. Наприклад, 10 мг Тр зв'язує біля 12 мкг заліза. Останнє нейтралізує бактеріостатичну активність Тр у співвідношенні 1 мг білка до 1,2 мкг заліза.

**Нейтралізація туберкульозастазу людської сироватки (1:4)
залізом і його відновлення трансферином**

Трансферин, мг/мл	Генерації (а) в сироватці із залізом (б) (мкг/мл)						
	0,0	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0
0,00	0,0	2,3	11,0	12,5	12,9	13,2	12,7
1,25	0,0	0,0	2,7	9,6	9,11	2,2	13,0
2,50	0,0	0,0	0,5	4,5	10,2	13,1	12,1
5,00	0,0	0,0	0,0	0,3	2,6	9,4	12,3
10,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	10,7
20,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примітка. а) Кількість генерацій туберкульозних бактерій BCG встановлена після 2 тижнів інкубації при 37°C; б) залізо додане як сіль FeCl₃·6H₂O.

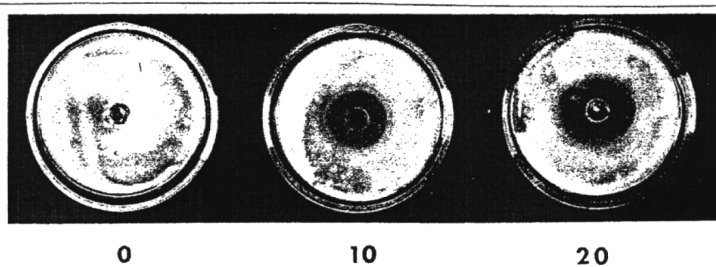


Рис. 1. Загримка росту туберкульозних бактерій довкола лунок в агаризованому середовищі Дюбос, наповнених 0, 10 і 20 мг трансферину в 0,9 % NaCl.

Наступні досліді з Тр показали, що він не тільки пригнічує ріст бактерій у людських сироватках, але також може спричинити їхню смерть. Коли туберкульозні бактерії були інкубовані (сенсibilізовані) протягом 48 годин в людській бактеріостатичній сироватці і опісля додані до сироватки морських свинок, то вони не росли на відміну від несенсibilізованих бактерій. Отже, після тривалої сенсibilізації бактерій при цілковитій відсутності заліза і наявності великої кількості ненасиченого залізом Тр останній вбиває мікобактерії в людській сироватці [4]. Подібні результати про летальний вплив відсутності заліза на життєдіяльність *Salmonella typhimurium* одержані нами в наступних роботах [12, 14].

Тваринні сироватки містять лише 5-10 % спожитого організмом заліза, яке зв'язане Тр. Дві третини останнього перебувають у вільному стані і готові утворити комплекси із залізом. Ми показали, що мікобактерії можуть розмножуватися в сироватці крові, в якій кількість заліза перевищує насичення Тр [5]. Комплекс заліза і трансферину є стабільним при лужних значеннях рН крові і тому при цих умовах немає вільного заліза у сироватках тварин. В очолюваній мною лабораторії показано, що Тр не проявляє безпосередньої антибактеріальної дії на бактерії, а лише задержує їх ріст шляхом зв'язування заліза, без якого вони не можуть існувати [13].

Сироватки тварин відрізняються між собою вмістом заліза. Сироватки морських свинок мають ту саму кількість Тр, що і людські, але втричі більше заліза, яке робить ці тварини більш чутливими до бактерійних інфекцій [6].

Лактоферин. Крім Тр, тварини мають інші залізовв'язуючі білки (табл. 2). Одним із них є лактоферин, який у значних кількостях знаходиться у молоці і гранулах фагоцитів. Він присутній в жіночому молоці протягом всього періоду лактації, в той час як у коров'ячому молоці – тільки в часі виділення молозива [10, 12]. Тому людське молоко є кориснішим для маляти ніж коров'яче, бо воно стримує ріст небажаних бактерій в травному тракті. В інфекційному процесі гранули вбитих клітин виділяють лактоферин, який проявляє залізовв'язуючу активність навіть в кислотному середовищі [12].

**Затримка росту авірулентних (штам А) і вірулентних (штам С) *E. coli*
коров'ячою сироваткою, трансферином (Тр), людським і коров'ячим молоком,
яєчним білком і кональбуміном**

Штам <i>E. coli</i>	Кількість в луці	Діаметр зони затримки росту, мм		
		12 год	20 год	30 год
Штам А				
Коров'яча сироватка	0,4 мл	6	4	1
Коров'ячий Тр	2,0 мг	8	6	2
Людське молоко	0,4 мл	5	3	0
Коров'яче молоко	2,0 мл	0	0	0
Яєчний білок	0,1 мл	6	3	1
Кональбумін	2,0 мг	6	3	1
Штам С				
Коров'яча сироватка	0,4 мл	4	2	0
Коров'ячий Тр	2,0 мг	5	2	0
Людське молоко	0,4 мл	3	0	0
Коров'яче молоко	2,0 мл	0	0	0
Яєчний білок	0,1 мл	4	2	0
Кональбумін	2,0 мг	5	2	0

Примітка. Внесення 5 мкг заліза до досліджуваних матеріалів нейтралізувало їх бактеріостатичну дію.

Кональбумін. Цей протеїн присутній в білках куриних яєць і має сильну залізов'язучу і антибактерійну активність [12].

Конкуренція за залізо. Щоб спричинити інфекцію, бактерії повинні володіти способом відбирання заліза від Тр чи лактоферину господаря. Наші дослідження показали, що на стінках мікобактерій, а також у спожитому ними бульйоні є фактор, який дозволяє їм рости у тваринних сироватках. Ми назвали його туберкулостаз нейтралізуючим фактором (ТНФ), який продукується бактеріями у більшій кількості при малій концентрації заліза [7]. ТНФ був подібний до залізов'язучих факторів мікобактерій з тою різницею, що він доставляв мікобактеріям залізо, але сам не використовувався для росту останніх. Дослідження з неіонними поверхнево-активними речовинами показали, що ТНФ зв'язаний сильніше з вірулентними, ніж авірулентними мікобактеріями [11]. Порівняння ТНФ з мікобактином (Мб) показало, що обидві речовини є ідентичними продуктами туберкулезних бактерій і відіграють ту саму роль в доставці заліза останнім [7, 8]. Залізов'язуюча активність Мб була визначена за допомогою тесту дифузії в агарі. Після 24-годинної дифузії поверхня агару в чашках Петрі засівалася бактеріями (10^4) і чашки інкубувалися при 37°C протягом 14 днів. Ширина зон росту мікобактерій навколо лунок вказувала на ефективність Мб доставляти їм необхідне залізо (рис. 2). Залізо і вільний від нього Мб в залежності від концентрації стимулювали ріст бактерій у Дюбос-агарі із коров'ячою сироваткою (1:4). За допомогою даного методу була перевірена антибактеріальна дія Тр, лактоферину, кональбуміну і ферритину (табл. 2). Мб видобуває залізо, відкладене у молекулах ферритину, і це уможливило життя мікобактерій у макрофагах (рис. 3).

У конкурентній боротьбі за залізо бактерії використовують сидерофори різної активності. *Streptomyces pilosus* продукує сидерофор десферріоксамін (десфераль), який в 10 разів сильніше зв'язує залізо ніж Тр і припиняє ріст мікобактерій в людській сироватці [6], що послужило підставою для його рекомендації для лікування туберкульозу і утворення загальної чи місцевої гіпоферемії при лікуванні онкологічних хворих.

Гіпоферемія. Наші дослідження виявили вміст заліза у сироватках корів, кроликів і мишей у два рази, а в сироватці морських свинок – у три рази більшим, ніж у сироватках людей. При однаковому рівні Тр його насиченість залізом була в морських свинок значно вищою (84 %), ніж у людських (30 %), коров'ячих (39 %), кролячих (64 %) і мишиних (60 %) сироватках [6].

Ріст мікобактерій залежить від насичення Тр залізом. Людські і коров'ячі сироватки сильно затримували ріст туберкульозних бактерій, кролячі і мишині – слабо, а сироватки морських свинок не були бактеріостатичними [6]. Отже, сироваткова гіперферремія сприяє ростові мікобактерій, а гіпоферремія його сповільнює. Тому кількість заліза в крові є важливим фактором в розвитку бактерійних інфекцій.

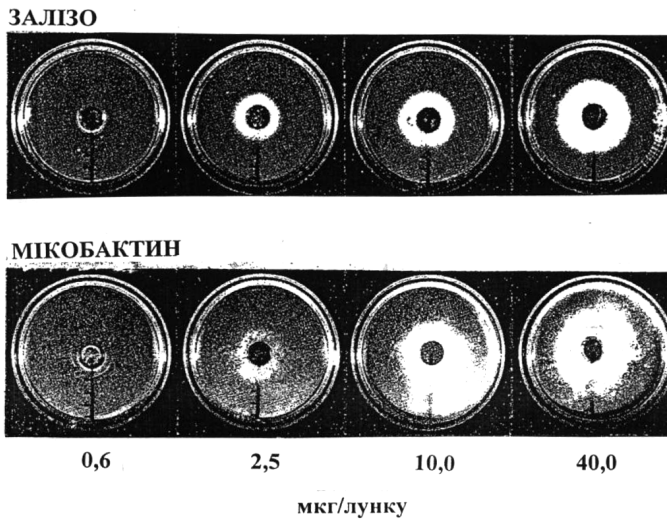


Рис. 2. Ріст туберкульозних бактерій довкола лунок в агаризованому середовищі Дюбос із туберкулоостатичною коров'ячою сироваткою, наповнених 0,6, 2,5, 10,0 і 40,0 мкг заліза або мікобактину.

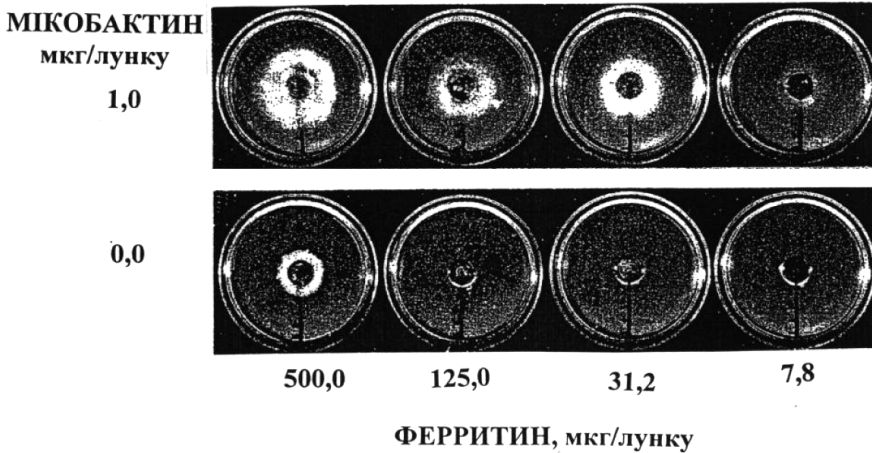


Рис. 3. Нейтралізація туберкулоостатичної дії сироватки довкола лунок, наповнених розчинами ферритину і мікобактину.

Важливим аспектом наших досліджень було вивчення впливу гіпоферремії на ріст мікобактерій в сироватках морських свинок після їх вакцинації мікобактеріями, їхніми ізольованими клітинними стінками і ліпополісахаридом. Сироватки вакцинованих тварин містили меншу кількість заліза і затримували ріст мікобактерій (табл. 3). Ця ж закономірність простежувалася нами в дослідях з іншими бактеріями. Таким чином, гіпоферремію сироваток тварин можна уважати захисною (імунною) реакцією мікроелементного імунітету. Сальмонелли

і ешеріхії утворюють сідерофор ентеробактерин, який забезпечує їх залізом. При високій температурі (41°C) бактерії його не утворюють. Відсутність сідерофорів при гарячці підтримує мікроелементний імунітет [13].

Таблиця 3

Нейтралізація затримки росту бактерій BCG в сироватках морських свинюк, стимульованих ЛПС, стінками бактерій (СТБ) і бактеріями BCG

Дні після обробки	Насичення Тр, %	Генерації в сироватці із залізом, мкг/мл				
		0	1	2	4	8
ЛПС-1	17,5	0,0	0,0	0,4	8,0	9,2
2	42,0	0,0	10,6	11,3	10,7	12,2
3	60,2	0,0	11,8	11,9	9,5	11,1
5	74,7	8,7	12,0	11,4	10,7	11,3
10	93,8	12,5	11,6	12,0	12,0	11,3
СТБ- 1	26,5	0,0	5,1	9,9	9,5	9,5
2	42,1	0,5	10,2	10,3	10,0	10,6
3	59,3	1,2	9,7	9,3	10,7	11,0
5	66,3	0,7	7,3	12,0	11,3	12,3
14	78,8	11,8	12,6	12,1	11,9	12,7
BCG-3	86,2	10,5	11,5	11,9	11,0	11,2
7	79,4	9,1	10,6	11,3	12,1	11,7
14	75,0	4,3	9,5	10,2	12,3	11,1
21	75,3	0,4	9,1	10,3	9,3	10,7
28	68,6	0,0	9,7	10,2	10,9	11,3
0,9 % NaCl	85,6	11,5	11,8	11,6	11,5	12,1

Примітка. В перший день трьом групам з 5 свинюк введено інтраперитонеально 0,05 мг ЛПС, 1,0 мг стінок BCG і 1,0 мг бактерій на 100 г ваги тіла. Сироватки розводилися 1:4 фізіологічним розчином солі. Доля бактерій встановлена після 2-х тижнів інкубації.

Ліпополісахарид (ЛПС). Хоча сідерофори відіграють важливу роль у доставці заліза мікроорганізмам, вони не є вирішальним фактором їх вірулентності. Мікобактин не може перетворити авірулентні штами мікобактерій у вірулентні і спричинити інфекцію в заражених тваринах [13, 14]. Ми показали, що ЛПС фірми Difco, який сам і за допомогою сідерофорів зв'язує залізо, сприяє росту авірулентних бактерій в сироватках. Вірулентні бактерії мають з'єднаний із мембранами ЛПС, який прив'язує до їх стінок комплекси заліза з Тр і стимулює їхній ріст в організмі тварин [15]. Авірулентні бактерії не мають ЛПС і їх сідерофори переходять в кров зараженої тварини і видаляються з сечею. Авірулентні бактерії в присутності доданого сідерофору ростуть у пробірці, який помилково вважався деякими науковцями вірулентним фактором.

Роль ЛПС у вірулентності бактерій була ясно продемонстрована в досліді з гладкими (S) і шершавими (R) штамами *S. typhimurium*. Лунки в агаризованому сироватковому середовищі були наповнені розчином ентеробактину (2 мкг в 0,9 % NaCl). Величина зони росту сальмонел довкруги лунок поступово зменшувалася із зниженням кількості ЛПС на клітинах бактерій. Штам SL1102 зовсім не синтезував ЛПС і тому не ріс взагалі [15]. Отже, ентеробактерин для доставки заліза клітинам потребує наявності ЛПС на зовнішніх стінках бактерій, який відіграє вирішальну роль в доставці заліза вірулентним бактеріям в організмі тварин.

Мікроелементний імунітет. Важливість мікроелементів і спеціально заліза для здоров'я людей і рослин вперше досліджувалася в 1891 р. українським вченим В.І. Вернадським. Наші досліді показали, що ефективність в здобуванні заліза є найважливішим фактором бактерійної вірулентності. Гіпоферремія є найпершою захисною реакцією організму від інвазії бактерій і запальних процесів. Обмежена наявність заліза в крові досягається зменшенням його

абсорбції, збільшенням залізовв'язуючих протеїнів і видаленням заліза із крові і тканин зараженого організму. Виділення лактоферину полінуклеарними лейкоцитами при запальних процесах приводить до забирання ним заліза від Тр і відкладання його у ферритині макрофагів. Розвиток інфекції стримується також гарячкою, яка знижує продукцію сідерофорів. Ці захисні процеси в організмі господаря до бактерійних інфекцій нагадують набутий імунітет і тому були названі нами мікроелементним імунітетом [9].

Досліди in vivo. Роль заліза і сідерофорів у розвитку інфекцій у нормальних і вакцинованих мишах, заражених вірулентними, ослабленими і авірулентними штамми *M. tuberculosis*, *E. coli* і *S. typhimurium*, визначалася на основі числа загиблих тварин і кількості живих бактерій у гомогенатах печінки і селезінки. У всіх дослідах інфекційна доза становила 100 бактерій в 0,1 мл 0,9 % хлориду натрія. Після зараження мишам вводили інтраперитонеально 100 мкг заліза щодня. Як видно з даних табл. 4, нормальні миші гинули від туберкульозної інфекції в 100 відсотках на 18 день від зараження вірулентними мікобактеріями H37Rv, в той час як імунізовані миші – лише у 60 % [12]. Процент смертності мишей, заражених вірулентними SR11, атенуйованими SL3770 і авірулентними SL3789 сальмонелами, залежав від вірулентності бактерій і дози впрорнутого заліза (рис. 4). Найвищу смертність мишей викликали найбільш вірулентні штами сальмонел: чим більша була вірулентність бактерій, тим швидше і при менших кількостях введеного заліза гинули тварини [16].

Таблиця 4

Смертність нормальних і імунних мишей від зараження вірулентними туберкульозними бактеріями H37Rv, яким вводили інтраперитонеально щоденно розчин цитрату ферричного амонію

Миші, число	Доза заліза, мкг/день	Число мертвих мишей	Смертність, %
Нормальні (19)	0	11	57
Нормальні (20)	50	18	90
Нормальні (18)	100	18	100
Імунні (18)	0	1	5
Імунні (12)	50	6	50
Імунні (15)	100	9	60

Примітка. Вакцинованим мишам ін'єктували 1,0 мг живих бактерій H37Rv. Через місяць після вакцинації нормальним і імунним мишам вводили внутрішньовенно 0,85 мг вологих вірулентних бактерій H37Rv.

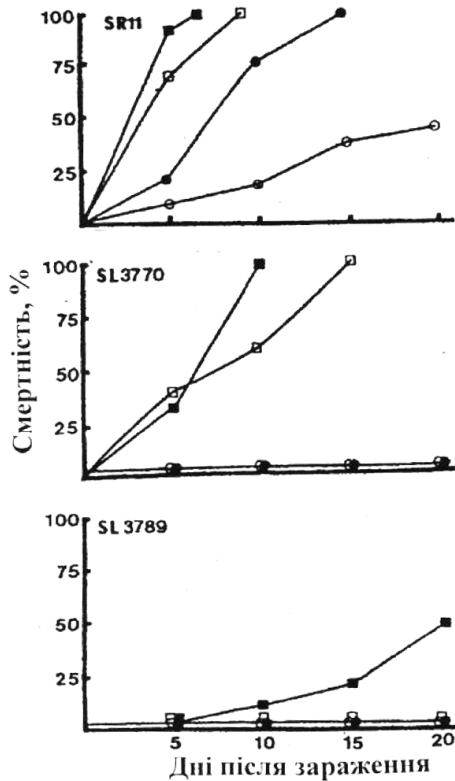


Рис. 4. Процент смертності мишей, заражених вірулентними SR11, атенуйованими SL3770 і авірулентними SL3789 сальмонелами, яким щодня вводили інтраперитонеально 0,9 % NaCl (O), 100 мкг (■), 50 мкг (□) або 25 мкг (●) заліза (по 10 мишей в кожній групі).

Вплив ентеробактину і десфералу на розвиток сальмонельозної інфекції приведено на рис. 5. Підчас 20-денного досліджу всі миші, заражені вірулентними SR11 бактеріями, яким щоденно впорскувались гомогенний або гетерогенний сідерофори, гинули від інфекції майже одночасно. Десфераль виявився в 5 разів ефективнішим у порівнянні з гомогенним ентеробактином в доставці заліза SR11 бактеріям. Хоча обидва сідерофори у пробірці підтримували ріст авірулентних сальмонел, вони в організмі мишей не проявляли активності внаслідок відсутності ЛПС.

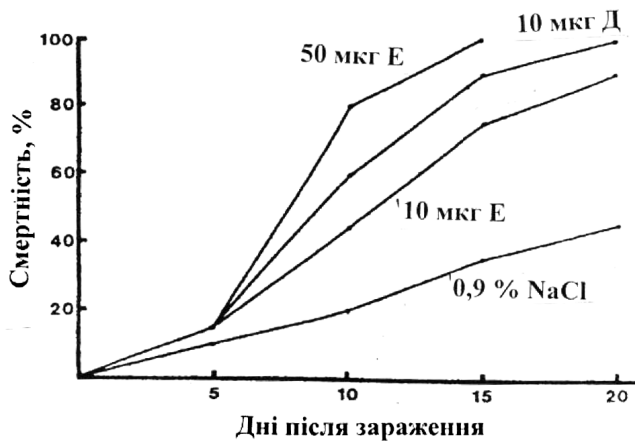


Рис. 5. Процент смертності нормальних мишей від зараження вірулентними SR11 сальмонелами, яким щодня вводили інтраперитонеально 10 або 50 мкг ентеробактину (E) і 10 мкг десфералу (D).

Імунні миші. Дві схеми вакцинації ми застосовували при дослідженні впливу заліза на опірність до бактерійних інфекцій. Перша схема включала вакцинацію мишей двома ін'єкціями живих атенуйованих сальмонел (SL3770), а друга – додаткову стимуляцію вже вакцинованих мишей вбитими теплом вірулентними штамами SR11 або LT2. Кожного дня після зараження SR бактеріями мишам вводили фізіологічний розчин або 100 мкг заліза в останньому. Нормальні і вакциновані миші із впорснутим залізом швидко гинули від інфекції SR-сальмонел: на 10 день відмічалася 100 % смертність нормальних і 95 % - вакцинованих мишей (рис. 6). В цей же час лише 20 % нормальних і 0 % вакцинованих мишей, яким не вводили залізо, загинуло від інфекції [16]. Вакцинація живими бактеріями викликає клітинний імунітет – антибактерійну дію продукцією токсичних форм кисню. Можливо залізо приймає електрон від NADPH на активізованих мембранах макрофагів і тим самим запобігає утворенню супероксиду та інших токсичних форм кисню, які вбивають інвазійні бактерії.

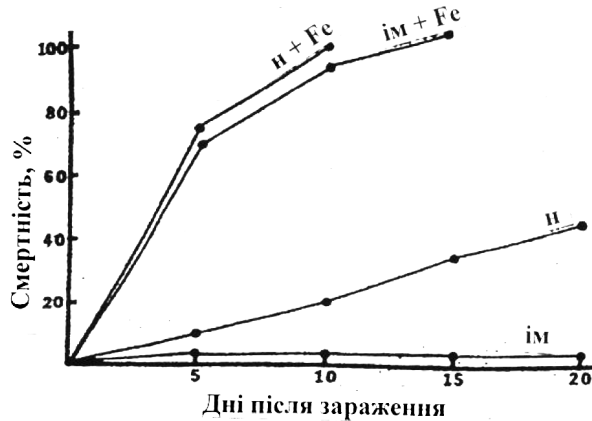


Рис. 6. Процент смертності нормальних (н) і вакцинованих SL3770 (ім) мишей, заражених вірулентними SR11 сальмонелами, яким щодня вводили інтраперитонеально 100 мкг заліза або 0,9 % NaCl (20 мишей у кожній групі).

Досліди з вакцинованими і стимульованими мишами показали, що їх імунітет є опором до нейтралізації залізом. Нормальні, вакциновані і стимульовані миші були заражені вірулентними SR11 бактеріями, сенсibilізовані сироваткою від SR11 вакцинованих мишей. Усім тваринам щоденно вводили ін'єкціями 100 мкг заліза. Сенсibilізовані бактерії вбили 3% стимульованих вакциною мишей, 40 % вакцинованих і 100 % нормальних мишей (рис. 7). Несенсibilізовані бактерії вбивали всіх мишей у досліджуваних групах [18]. Можна зробити висновок, що антитіла до вірулентних сальмонел є конче потрібними для проявлення залізоопірного імунітету. Антитіла до одного вірулентного штаму є активними до обох SR11 і LT2 штамів. Антитіла до антигенів вірулентних штамів повинні бути з ними сполученими перед фагоцитозом. Коли SR11 антисироватка була введена мишам три години після початку інфекції SR11 бактеріями, тоді залізоопірний імунітет не проявлявся. Ці досліди вказують на те, що стабільний імунітет присутній тоді, коли патогенні бактерії є сенсibilізовані антитілами до антигенів вірулентних штамів перед їх фагоцитозом. Тому цю важливу роль антитіл у сталому антибактерійному імунітеті я назвав антитілозалежною антибактерійною цитотоксичністю [1].

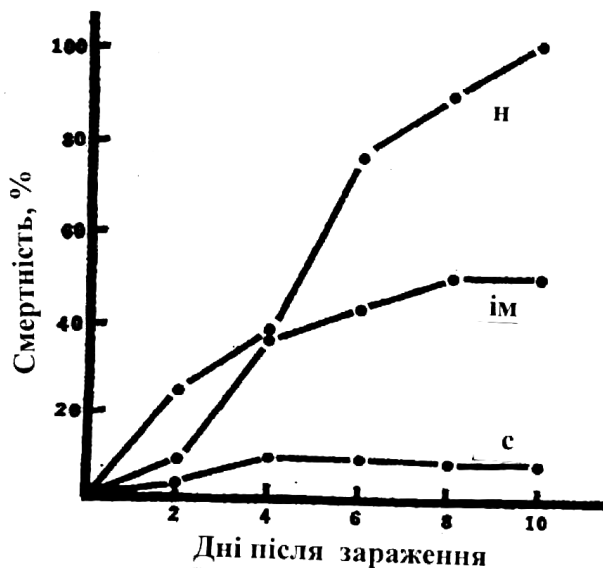


Рис. 7. Процент смертності нормальних (н), вакцинованих SL3770 (ім) і стимульованих SL3770 (с) мишей, заражених 1000 клітин сальмонел SR11, які були сенсibiliзовані сироваткою SR11-вакцинованих мишей. Усім мишам вводили інтраперитонеально залізо (20 мишей у кожній групі).

Автор висловлює щирю подяку проф. Б.П. Мацелюху за редагування рукопису статті і за адаптацію мови до вживаної тепер в Україні. Дякую пані Христині Фостер (Кохан) за пересилку листів, рукописів і за зв'язок з рецензентом.

Иван В. Кохан

Отдел бактериологии Университата Маями, США

РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И МИКРОЭЛЕМЕНТНОМ ИММУНИТЕТЕ

Резюме

На основании приведенного обзора работ и предыдущих сообщений в научных журналах можно сделать следующие выводы. Патогенные бактерии могут размножаться в организме животных благодаря продукции железосвязывающих сидерофоров, которые помогают им получать железо от трансферина, лактоферина или ферритина их хозяев. Определяющим фактором механизма приобретения железа является липополисахарид (ЛПС) вирулентных бактерий, который сам или с помощью сидерофоров обеспечивает их железом – существенным ростовым микроэлементом. Решающую роль, особенно в приобретении железа в организме животных, играет ЛПС и он должен считаться фактором вирулентности инвазионных бактерий.

В ответ на бактериальные инфекции или воспаление тканей животные уменьшают наличие железа для потребления проникшими паразитами. Инфицированные животные ограничивают абсорбцию железа из желудочно-кишечного тракта, уменьшают наличие железа в крови и развивают лихорадку, уменьшающую образование сидерофоров. Эти защитные реакции создают местную или общую гипoferремию, составляющую сущность микроэлементного (пищевого) иммунитета. Защитная гипoferремия также может возникать в ответ на инъекции легко выделяемых чужеродных сидерофоров из более сильной железосвязывающей активностью в сравнении с трансферинном. Таким образом, сидерофоры некоторых безвредных бактерий могут угнетать рост инфекционных бактерий или опухолей путем индукции гипoferремии.

Внутрибрюшинное введение железа нормальным или иммунизированным живыми вакцинами мышам обеспечивает рост инфекционных бактерий не только существенным ростовым фактором, но и придает им возможность нейтрализовать микроэлементный или приобретенный иммунитет. Железостойчивый иммунитет вакцинированных мышей может быть индуцирован дополнительной стимуляцией теплом

убитыми вирулентными бактериями, что вызывает образование антител к их факторам вирулентности. Реакция этих антител с проникшими бактериями должна предшествовать фагоцитозу активированными макрофагами. Принимая во внимание решающую роль защитных антител в железоустойчивом иммунитете, эту антибактериальную защиту мы назвали антителозависимой антибактериальной цитотоксичностью.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сидерофоры, ионы железа, липополисахарид, вирулентные бактерии, микроэлементный иммунитет, антителозависимая антибактериальная цитотоксичность.

Ivan V. Kochan

Department of Microbiology Miami University, USA

ROLE OF IRON IN BACTERIAL INFECTIONS AND MICROELEMENT IMMUNITY

S u m m a r y

On the basis of the work presented in this review paper and previous reports in scientific journals, one could make the following conclusions. Bacterial pathogens could multiply in the animal body because they produce iron-binding siderophores that help them to obtain iron from transferrin, lactoferrin or ferritin of their host. The determining factor in the mechanism of iron acquisition is lipopolysaccharide (LPS) of virulent bacteria that by itself or with the help of siderophores provides iron that is an essential microelement for bacterial growth. The crucial role, especially in the acquisition of iron in animal hosts, is played by LPS and it should be considered as the virulent factor of invasive bacteria.

In response to bacterial infections or tissue inflammations, animals decrease the availability of iron for the use by invading parasites. Infected animals limit the absorption of iron from the gastrointestinal tract, decrease the presence of iron in their blood and develop fever that lowers the bacterial production of siderophores. These defensive responses produce localized or generalized hypoferremia that becomes an essence of the Microelemental (Nutritional) Immunity.

Also, the protective hypoferremia could be produced in response to injections of easily excretable, they neutralize microelemental and acquired types of immunity. Thus, siderophores of some innocuous bacteria could depress the growth of infecting bacteria or neoplasms by the siderophore-induced hypoferremia.

Intraperitoneal injections of iron to normal and live-vaccine immunized mice provide infecting bacteria not only with the growth essential nutrient but, also, they neutralize microelemental and acquired immunities. The iron-resistant immunity of vaccinated mice can be induced by the additional stimulation with heat-killed virulent bacteria that elicit production of antibodies to their virulent factors. The reaction of these antibodies with invading bacteria has to precede the phagocytosis with activated macrophages. Considering the crucial role of protective antibodies in the iron-resistant immunity, this antibacterial defense we named Antibody-Dependent Antibacterial Cytotoxicity.

К е у о р д с: siderophores, iron ions, lipopolysaccharide, virulent bacteria, microelemental immunity, antibody-dependent antibacterial cytotoxicity.

The author's address: Dr. *Ivan Kochan*, 121 Carriage Lane, Grass Valley, CA 95949, USA.

1. *Kochan I.* Имунологія. Підручник для студентів медичних і біологічних інститутів. – Київ-Торонто: УКСП «Кобза», 1994, 444 с.
2. *Kochan I., Raffel S.* A property of immune sera inhibitory for the growth of the tubercle bacillus //The J. Immunol. – 1959. – **84**. – P. 373-384.
3. *Kochan I., Ishak K., Said M., Stotts J.* Study on the tuberculostatic factor of mammalian serum // The American Rev. Respiratory Diseases. – 1963. – **88**. – P. 118-126.
4. *Kochan I., Smith L.* Antimycobacterial activity of tuberculostatic factor on intracellular Bacilli //The J. Immunol. – 1965. – **94**. – P. 220-227.
5. *Kochan I.* Mechanism of tuberculostasis in mammalian serum. 1. Role of transferrin in human serum tuberculostasis // The J. Infectious Diseases, - 1969. – **119**. – P. 11-18.
6. *Kochan I., Golden C.A., Bukovic J.A.* Mechanism of tuberculostasis in mammalian serum. 2. Induction of serum tuberculostasis in Guinea pigs //J. Bacteriol., 1969. – **100**. – P. 64-70.
7. *Kochan I., Pellis N.R., Golden C.A.* Mechanism of tuberculostasis in mammalian serum. 3. Neutralization of serum tuberculostasis by mycobactin //Infection and Immunity, - 1971. – **3**. – P. 553-558.
8. *Kochan I., Cahall D.L., Golden C.A.* Employment of tuberculostasis in serum-agar medium for the study of production and activity of mycobactin // Infection and Immunity, - 1971. – **4**. – P. 130-137.

9. *Kochan I.* The role of iron in bacterial infections with special consideration of host-tubercle bacillus interactions. In: H. Arber et al. (ed), *Current Topics of Microbiology and Immunology*, vol. 60. – New York: Springer-Verlag, 1973. – P. 1-40.
10. *Kochan I.* Nutritional regulation of antibacterial resistance // *Microbiology-1974*. Amer. Soc. Microbiol., Washington, 1974. - P. 273-298.
11. *Golden C.A., Kochan I., Spriggs D.R.* Role of mycobactin in the growth and virulence of tubercle bacilli // *Infection and Immunity*, - 1974. – **9**. – 34-40.
12. *Kochan I. Kvatch J.T., Wiles T.I.* Virulence-associated acquisition of iron in mammalian serum by *E. coli* // *The J. Infections Diseases*. – 1977. – **135**. – P. 623-632.
13. *Kochan I.* Role of siderophores in nutritional immunity and bacterial parasitism //in: E.D. Weinberg (ed), *Microorganisms and Minerals*.- New York: Marcel Dekker, Inc., 1977, P. -251-288.
14. *Kochan I.* Role of iron in the regulation of nutritional immunity //In: K.N.Raymond (ed), *Bioinorganic Chemistry –II*, Amer. Chem. Soc., 1977. – P. 55-77.
15. *Kvach J.T., Wiles T.I., Mellenkamp M.W., Kochan I.* Use of transferring-iron-enterobactin complexes as the source of iron by serum-exposed bacteria // *Infection and Immunity*, - 1977. – **18**, - P. 439-445.
16. *Kochan I., Wasynchuk J., McCabe M.A.* Effects of infected iron and siderophores on infections in normal and immune mice // *Infection and Immunity*, - 1978. – **22**. – P. 560-567,
17. *Kochan I.* Neutralization of acquired antibacterial immunity with iron // In: Schlessinger D (ed). – *Microbiology-1983*. –Washington: Amer. Soc. Microbiol. – 1983. – P. 342-345.
18. *Kochan I., Wagner S.K., Wasynchuk J.* Effect of iron on antibacterial immunity in vaccinated mice // *Infection and Immunity*. – 1984. – **43**/ - P. 543-548.

Отримано 16.04.2010