

УДК 616.24-008.8-074

DOI 10.17021/2019.14.2.25.33

© А.В. Козлов, О.А. Гусякова, А.В. Лямин,
А.А. Ерещенко, О.В. Арчибасова, Н.В. Иванова,
А.В. Жестков, Д.Ф. Сергиенко, 2019

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Козлов Андрей Владимирович, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Гусякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-696-88-29, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Ерещенко Алена Анатольевна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-963-116-31-51, e-mail: pustylnica131902@gmail.ru.

Арчибасова Ольга Владимировна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-693-64-01, e-mail: olechka08015@mail.ru.

Иванова Наталья Вячеславовна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-617-75-45, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-846-260-33-31, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

Сведения о метаболизме железа в последние десятилетия были существенно пополнены. Приведены данные об основных белках, принимающих участие в обмене железа у человека. Описаны механизмы получения железа у бактерий из макроорганизма и их значение в развитии инфекционно-воспалительного процесса у пациентов с муковисцидозом. Рассмотрено значение сидерофоров *Burkholderia cepacia* complex и *Pseudomonas aeruginosa* в процессах связывания и транспорта железа в бактериальные клетки. Результатом сложных взаимодействий бактерий и макроорганизма при муковисцидозе может быть развитие тяжелых обострений, в том числе и «цепная-синдрома». Такие осложнения следует понимать не только как прямое повреждение бактериями тканей легкого, но и как фактор формирования «порочного круга»: вязкая мокрота приводит к инфицированию нижних дыхательных путей микроорганизмами, которые нуждаются в железе и высвобождают его из тканей, что может не только стимулировать повреждение легкого, но и приводить к росту вирулентности бактерий.

Ключевые слова: железо, железосвязывающие белки, муковисцидоз, воспаление, инфекционный процесс.

IRON METABOLISM AS A PATHOGENETIC LINK IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Kozlov Andrey V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Gusyakova Oksana A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-696-88-29, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Ereshchenko Alena A., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-963-116-31-51, e-mail: pystnica131902@gmail.ru.

Archibasova Olga V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-693-64-01, e-mail: olechka08015@mail.ru.

Ivanova Natal'ya V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-617-75-45, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-846-260-33-31, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

Information on iron metabolism has been significantly supplemented and changed in recent decades. The review provides data on the main proteins involved in iron metabolism in humans. The mechanisms of iron acquisition in bacteria from the macroorganism and their importance in the development of infectious and inflammatory process in patients with cystic fibrosis are described. Data on the significance of *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas aeruginosa* siderophores in the processes of binding and transport of iron to bacterial cells are presented. The result of complex interactions of bacteria and macroorganism in cystic fibrosis can be the development of severe exacerbations, including “cepation-syndrome”, which, taking into account the above data, should be considered not only as direct damage to the lung tissue by bacteria, but also as a factor in the formation of a “vicious circle”: viscous sputum leads to infection of the lower respiratory tract with microorganisms that need iron and release it from the tissues, which can stimulate not only lung damage, but also lead to the growth of virulence of bacteria.

Key words: iron, iron-binding proteins, cystic fibrosis, inflammation, infectious process.

В последние десятилетия существенно пополнены сведения о функциях железа, регуляции его метаболизма и диагностической ценности. Сегодня все более детально изучается метаболизм этого микроэлемента и его роль как основного субстрата для синтеза гемоглобина, а также регулятора ферментативного катализа [10], маркера воспалительных процессов [9], пускового механизма свободнорадикальных окислительных процессов [30] и развития бактериальных инфекций [24, 28]. Растет число публикаций о новых железосодержащих белках и их функциях в метаболизме при норме и патологии, о возможности их использования в качестве диагностических маркеров [3].

Поступая с пищей, железо всасывается в тонком кишечнике, и этот процесс регулируется целым рядом белков и ферментов. Энтероциты играют ключевую роль в гомеостазе железа, так как являются высокоспециализированными клетками для абсорбции Fe^{2+} . Однако в тонкий кишечник железо поступает в окисленной форме Fe^{3+} , что осложняет его проникновение в эпителиоцит. На апикальной поверхности клеток происходит восстановление железа в двухвалентную форму с помощью дуоденальной цитохромоксидазы В – витаминзависимого фермента, который использует аскорбат в качестве донора электронов [26]. Примечательно, что помимо усвоения железа из рациона, аскорбиновая кислота в метаболизме железа также участвует в синтезе ферритина и ингибирует лизосомальную аутофагию данного белка [23, 36]. Далее происходит захват железа специфическим переносчиком – двухвалентным металлотранспортером (ДМТ-1), обеспечивающим транспорт металла к базолатеральной мембране. ДМТ-1 является интегральным мембранным гликопротеином, который в своей функции специфичен не только для железа, он также обеспечивает перенос ионов меди, цинка, кобальта и других элементов [8]. По данным некоторых авторов, в связи с этим формируется некое подобие конкуренции вышеперечисленных металлов за использование данного транспортера [19].

Как только железо связывается ДМТ-1, оно попадает в цитозоль энтероцитов. Энтероциты

имеют короткую продолжительность жизни (в среднем 3 суток) [4], и железо, накопленное в клетках, может быть потеряно для организма при их слущивании или разрушении этих клеток. Таким образом, поступление железа в ткани организма зависит от его переноса через апикальную и базальную поверхности энтероцитов. Поэтому на следующем этапе железо пересекает базолатеральную поверхность эпителиальных клеток кишечника с помощью специфического переносчика – ферропортина, что является одним из ключевых моментов всего гомеостаза железа [37].

Ферропортин, известный так же как IREG1 (iron regulated protein 1) или MTP1 (metal tolerance protein 1), выступает в качестве приоритетного переносчика с точки зрения поступления железа в ткани и его переноса между клетками разного типа, поскольку является единственным известным транспортером, который экспортирует Fe из клеток в плазму и осуществляет его распределение между тканями [8, 37]. Помимо энтероцитов, данный белок преимущественно локализован и на мембранах других клеток – макрофагов, обеспечивающих поглощение и разрушение стареющих эритроцитов – эритрофагоцитоз. В лизосомах макрофагов происходит высвобождение железа из гема гемоглобина, которое через ферропортин попадает из макрофага в плазму крови [18]. Известно, что активность ферропортина зависит от пептидного гормона – гепсидина, который синтезируется в печени и считается основным регулятором процессов усвоения, рециркуляции, депонирования и высвобождения железа [22]. Гепсидин, соединяясь с ферропортином, на поверхности мембраны клетки образует комплекс гепсидин-ферропортин, который попадает в клетку и разрушается в лизосомах. Таким образом, блокируется функция ферропортина, как следствие, железо накапливается внутри энтероцита (и других клеток), что приводит к снижению его количества в плазме и секвестрации в тканях преимущественно в составе ферритина [7]. Являясь одним из основных железосодержащих белков организма, ферритин может аккумулировать до 4 500 молекул железа в двухвалентной форме. Всего же этот белок связывает до 15–20 % от общего количества железа в организме [7]. Структурно молекула ферритина представляет собой крупномолекулярный белковый комплекс (440 кДа), апоферритин которого является внешней оболочкой и покрывает ядро из гидроксифосфата железа. Белковая часть молекулы состоит из 24 субъединиц двух типов, синтез которых детерминируется разными генами: L (light, легкая, 19,9 кДа) и H (heavy, тяжелая, 22 кДа), разное соотношение которых формирует наличие до 20 изоформ ферритина в тканях. Все функции субъединиц до конца не выяснены, однако известно, что H-субъединицы содержат ферментативные комплексы, способствующие окислению железа, в то время как L-субъединицы обеспечивают транспорт ионов железа к ядру молекулы. Примечательно, что ферритины, богатые H-субъединицами, быстрее накапливают и высвобождают железо, находятся преимущественно в сердце, а также в плаценте, фетальных тканях и клетках злокачественных опухолей, то есть в клетках с повышенным метаболизмом [12]. Напротив, изоферритины с преимущественным содержанием L-субъединиц содержатся в печени и селезенке и депонируют железо для всего организма, что позволяет говорить об органоспецифичности этого белка. Часть ферритина может подвергаться процессу гликирования и экскретироваться в кровь, в то время как при цитолизе высвобождается негликированная форма белка, что может иметь значение в диагностике: гликированный ферритин имеет секреторное происхождение и может продуцироваться и лейкоцитами [6]. Депонирование железа в ферритине ограничивает его возможность генерировать свободные радикалы и обеспечивает антиоксидантную функцию, в том числе и для клеток эндотелия, что имеет значение в патогенезе атеросклероза и васкулитов [11].

Литературные данные за последние десятилетия значительно пополнены сведениями о метаболизме железа в норме, которые могут помочь в понимании ряда патологических процессов при некоторых заболеваниях, помимо железодефицитной анемии и гемохроматозов, где железо и железосвязывающие белки могут играть ключевую роль в патогенезе и диагностике. В частности, эта информация может иметь значение для лечения и поддержки пациентов с муковисцидозом (МВ).

Сегодня МВ представляет собой одно из самых распространенных наследственных заболеваний, в этиологии которого лежит мутация гена Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR), ответственного за синтез одноименного белка-регулятора ионных каналов: хлорного и натриевого [5]. Распространенность патологии значительна: в странах Западной Европы 1 : 2 500 – 1 : 3 000 новорожденных, в России – примерно 1 : 10 000 [1, 41]. МВ характеризуется нарушением работы экзокринных желез дыхательных путей, органов пищеварения и урогенитального тракта, при этом именно дыхательная недостаточность, развивающаяся вследствие изменения биохимических и реологических свойств мокроты в сочетании с хронической инфекцией, является основной причиной смертности пациентов [14]. И в этом продолжительном процессе ключевую роль играет специфическая микрофлора дыхательных путей пациентов с МВ, в первую очередь *Burkholderia cepacia* complex

и *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо эпидемиологической значимости и высокой патогенности для данной группы пациентов, эти микроорганизмы также представляют интерес в исследовании их молекулярных механизмов высвобождения железа из окружающей среды и его усвоения, что, несомненно, влияет на патогенез воспалительных процессов в легких. Оба этих возбудителя относятся к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГ ОБ) и нуждаются в регулярном поступлении железа. Железо бактериальным клеткам необходимо для нормального функционирования ферментов и белков, обеспечивающих энергетические процессы, синтез нуклеиновых кислот, процессы деления клетки, защиты от кислородных радикалов. К ним относятся цитохромы, ферредоксины, каталаза, супероксиддисмутаза, нитрогеназы, рибонуклеотидредуктаза и др. [15]. С учетом адаптационных и патогенных особенностей НФГ ОБ, а именно – их способности продуцировать биопленки, было продемонстрировано влияние наличия железа на эти факторы патогенности. Кроме того, сделан вывод о том, что высокие концентрации железа стимулируют агрегацию бактерий и образование биопленок, а также факторов адгезии и инвазии, то есть поддерживают вирулентность патогенной флоры [13, 39]. Поверхность тканей органов человеческого организма, включая респираторный тракт, считается скудной по содержанию железа средой, а внутриклеточное железо находится в секвестрированном с белками состоянии и для бактерий недоступно, соответственно микроорганизмы имеют способы и механизмы его получения для сохранения своей жизнеспособности [14]. Одним из таких механизмов является синтез сидерофоров – небольших железо-хелатообразующих молекул, выделяемых грамотрицательными, грамположительными и грибковыми микроорганизмами. Они обычно классифицируются как сидерофоры катехолатного типа, которые связывают трехвалентное железо через гидроксильные группы, сидерофоры гидроксаматного типа, которые хелатируют трехвалентное железо через карбонильную группу с соседним азотом, и сидерофоры смешанного типа, которые имеют катехол- и гидроксаматсвязывающие фрагменты [17, 35].

Синегнойная палочка как один из самых распространенных патогенов при МВ в ответ на недостаток железа в окружающей среде может синтезировать два основных сидерофора: пиовердин и пиохелин. Пиовердин является сидерофором смешанного типа, имеет более высокое сродство к железу и влияет на процесс образования биопленки, в то время как синтез пиохелина наиболее активен в условиях железодефицита среды и требует больше энергии от бактерии [16]. Схожим способом получают металл бактерии из *Burkholderia cepacia* complex, представляющие наиболее серьезную угрозу для жизни пациентов с МВ: инфицирование данными микроорганизмами может привести к развитию «цепация-синдрома», сопровождающегося некротизирующей пневмонией и сепсисом [33]. В арсенале этих бактерий имеется четыре сидерофора: орнибактин, цепабактин, пиохелин и цепациахелин. Работы, ориентированные на изучение этих молекул, подтверждают также прямую генотипическую и фенотипическую связь между возможностью приобретения железа микробной клеткой и степенью вирулентности [14, 27]. Примечателен тот факт, что сидерофоры некоторых бактерий могут использоваться другими микроорганизмами, не способными их продуцировать. Формируется некая конкуренция за железо среди микрофлоры нижних дыхательных путей, в которой также участвуют условно-патогенные комменсалы [29].

Кроме того, существуют данные о том, что помимо синтеза сидерофоров микроорганизмы могут применять и другие механизмы высвобождения железа из клеток. Так, *Pseudomonas aeruginosa* выделяет несколько протеолитических ферментов (эластаза, щелочная протеаза, эндопротеазы PrpL), которые действуют не только на структуры клеток, но и на железосвязывающие белки тканей – лактоферрин, ферритин и трансферрин, делая металл более доступным для микробной клетки [25, 40, 42]. Но микроорганизмы являются основными инициаторами выхода железа и железосвязывающих белков из тканей не только за счет продукции сидерофоров и протеаз. Сам хронический и периодически обостряющийся процесс воспаления в респираторном тракте у пациентов с МВ способствует формированию среды, богатой железом, ферритином и другими железосодержащими компонентами, что создает дополнительные условия для колонизации НФГ ОБ нижних дыхательных путей у пациентов с МВ, а также селекции более вирулентных штаммов. Из-за дефекта работы ионных каналов в легких пациентов с МВ выделяется густая, трудноотделяемая, вязкая мокрота, которая не только способствует формированию благоприятной среды для существования НФГ ОБ и воспалению, но и препятствует активной работе нейтрофилов, проникновению антибактериальных агентов (лизоцим, дефензин).

Инфекционно-воспалительный процесс во время обострения зачастую приводит к развитию множественных микрокровоотечений, результатом которых является выход гемоглобина и трансферрина из сосудистого русла – еще один источник железа для НФГ ОБ, усиления их вирулентности [38].

Таким образом, формируется подобие «порочного круга»: вязкая мокрота приводит к инфицированию нижних дыхательных путей микроорганизмами, которые нуждаются в железе и высвобождают его из тканей. Обострение воспаления приводит к деструкции тканей и увеличению высвобождаемого железа, что стимулирует рост и вирулентность бактерий.

Имея сведения обо всех вышеперечисленных механизмах, логично предположить, что дыхательные пути пациентов с МВ, инфицированных НФГОБ, содержат повышенные концентрации железа и железосвязывающих белков, что подтверждается литературными данными. Содержание железа у пациентов с МВ в мокроте в 2,5 раза выше, чем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и в 4,2 раза выше, чем у представителей контрольной группы (здоровые обследуемые). В отдельных случаях уровень железа и ферритина в мокроте почти в 20 раз выше у пациентов с МВ по сравнению с группой здоровых обследуемых [34]. Описано выраженное повышение уровня ферритина и железа в мокроте у пациентов с МВ при обострении инфекционно-воспалительного процесса в легких, а также тенденция к снижению этих показателей после проведения терапии; при этом наблюдается корреляция с уровнем железа и железосвязывающих белков в сыворотке крови [2, 21]. До 62 % взрослых пациентов с этим специфическим заболеванием страдают железодефицитной анемией, либо имеют тенденцию к снижению уровня железа и железосвязывающих белков в сыворотке крови, что также может быть связано с особенностями инфекционно-воспалительного процесса в легких [31, 32].

Помимо приведенных метаболитов были изучены и другие белки, связанные с метаболизмом железа в легких. В нижних дыхательных путях транспорт железа между клетками и в саму легочную ткань также осуществляется белками-переносчиками ДМТ-1 и ферропортином. С помощью иммуногистохимического исследования было показано повышенное содержание данных белков в эпителиальных клетках респираторного тракта и альвеолярных макрофагах у пациентов с МВ [20].

Таким образом, можно предположить, что доступное для микроорганизмов железо является одним из ключевых факторов развития и усугубления инфекционно-воспалительного процесса дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Определение концентрации железа и белков, участвующих в его метаболизме, в мокроте у пациентов с муковисцидозом может служить дополнительным клинико-диагностическим критерием оценки тяжести течения заболевания и возможным предиктором возникновения «цепания-синдрома».

Список литературы

1. Баранов, А. А. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Л. С. Намазова-Баранова, В. Д. Шерман, О. И. Симонова, А. Ю. Томилова, К. В. Савостьянов, А. А. Пушков, А. Л. Владыкин, Н. В. Шатохин // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 16–23.
2. Воробьев, П. А. Бремя муковисцидоза в Российской Федерации / П. А. Воробьев, Л. С. Краснова, М. А. Холовня // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013. – № 5–6. – С. 3–13.
3. Данилов, И. П. Клиническое значение маркеров метаболизма железа : ферритин, трансферрин, гепсидин / И. П. Данилов, Л. А. Смирнова, Ж. М. Козич, З. И. Кравчук // Здравоохранение (Минск). – 2011. – № 9. – С. 30–35.
4. Деев, Р. В. Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки / Р. В. Деев, Т. А. Ахмедов, Б. К. Комяков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 69–73.
5. Иващенко, Т. Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов. – СПб. : Интермедика, 2002. – 256 с.
6. Кравчук, З. И. Содержание гликозилированных форм L- и H-ферритина в сыворотке крови человека при заболеваниях крови. Разработка тест-системы для иммуноферментного анализа гликозилированного ферритина / З. И. Кравчук, Л. А. Смирнова, Ж. М. Козич, Д. В. Фима, В. В. Рачицкая, А. Л. Трухан, С. П. Марцев // Достижения медицинской науки Беларуси. 2011. – Режим доступа : http://med.by/dmn/book.php?book=11-5_3, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 04.03.2019.
7. Лукина, Е. А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е. А. Лукина, А. В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355–361.
8. Мещерякова, Л. М. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение / Л. М. Мещерякова, А. А. Левина, М. М. Цыбульская, Т. В. Соколова // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 67–71.
9. Новикова, И. А. Железо и иммунный ответ (лекция) / И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 4, № 30. – С. 42–48.

10. Цветаева, Н. В. Основы регуляции обмена железа / Н. В. Цветаева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 278–283.
11. Balla, G. Ferritin : A cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium / G. Balla, H. S. Jacob, J. Balla, M. Rosenberg, K. Nath, F. Apple, J. W. Eaton, G. M. Vercellotti // The Journal of Biological Chemistry. – 1992. – Vol. 267, № 25. – P. 18148–18153.
12. Bayat, A. A. Production and characterization of a murine monoclonal antibody against human ferritin / A. A. Bayat, O. Yeganeh, R. Ghods, A. H. Zarnani, R. B. Ardekani, A. R. Mahmoudi, J. Mahmoudian, F. Haghighat-Noutash, M. Jeddi-Tehrani // Avicenna Journal Medical Biotechnology. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 212–219.
13. Berlutti, F. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia* / F. Berlutti, C. Morea, A. Battistoni, S. Sarli, P. Cipriani, F. Superti, M. G. Ammendolia, P. Valenti // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 661–670. doi: 10.1177/039463200501800407.
14. Butt, A. T. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species / A. T. Butt, M. S. Thomas // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – № 7. – P. 460. doi: 10.3389/fcimb.2017.00460.
15. Caza, M. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans / M. Caza, J. W. Kronstad // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2013. – № 3. – P. 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080.
16. Cezard, C. Chemistry and biology of pyoverdines, *pseudomonas* primary siderophores / C. Cezard, N. Farvacques, P. Sonnet // Current Medicinal Chemistry. – 2015. – № 22. – P. 165. doi: 10.2174/092986732166614101194624.
17. Cornelis, P. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections / P. Cornelis, J. Dingemans // Front Cell Infect Microbiol Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2013. – № 3. – P. 75.
18. Drakesmith, H. Ironing out Ferroportin / H. Drakesmith, E. Nemeth, T. Ganz // Cell metabolism. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 777–787.
19. Garrick, M. D. DMT1 : which metals does it transport? / M. D. Garrick, S. T. Singleton, F. Vargas, H. C. Kuo, L. Zhao, M. Knöpfel, T. Davidson, M. Costa, P. Paradkar, J. A. Roth, L. M. Garrick // Biological Research. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 79–85.
20. Ghio, A. J. Iron accumulates in the lavage and explanted lungs of cystic fibrosis patients / A. J. Ghio, V. L. Roggli, J. M. Soukup, J. H. Richards, S. H. Randell, M. S. Muhlebach // Journal of Cystic Fibrosis. – 2013. Vol. 12, № 4. – P. 390–398. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.010.
21. Gifford, A. H. Iron homeostasis during cystic fibrosis pulmonary exacerbation / A. H. Gifford, L. A. Moulton, D. B. Dorman, G. Olbina, M. Westerman, H. W. Parker, B. A. Stanton, G. A. O'Toole // Clinical and Translational Science. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 368–373.
22. Guido D'Angelo. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / D'Angelo Guido // Blood research. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 10–15. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
23. Hoffman, K. E. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function // K. E. Hoffman, K. Yanelli, K. R. Bridges // The American Journal of Clinical Nutrition. – 1991. – Vol. 54, № 5. – P. 1188S–1192S. doi: 10.1093/ajcn/54.6.1188s.
24. Islam, S. Bacterial resistance in pneumonia in developing countries-a role for iron chelation / S. Islam, M. J. Chisti, M. Ahmed, N. Anwar, C. Lehmann // Tropical Medicine and Infectious Disease. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 59. doi: 10.3390/tropicalmed4020059.
25. Kim, S. J. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease can facilitate siderophore-mediated iron-uptake via the proteolytic cleavage of transferrins / S. J. Kim, R. Y. Park, S. M. Kang, M. H. Choi, C. M. Kim, S. H. Shin // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2006. – Vol. 29, № 11 – P. 2295–2300. doi: 10.1248/bpb.29.2295.
26. Lane, D. J. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism : an update on function and regulation / D. J. Lane, D. H. Bae, A. M. Merlot, S. Sahni, D. R. Richardson // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 2274–2296.
27. Mossialos, D. Role of siderophores in cystic fibrosis pathogenesis : foes or friends? / D. Mossialos, G. D. Amoutzias // International Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 299, – № 2. – P. 87–98. doi:10.1016/j.ijmm.2008.06.008.
28. Nairz, M. Iron at the interface of immunity and infection / M. Nairz, D. Haschka, E. Demetz, G. Weiss // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – № 5. – P. 152. doi: 10.3389/fphar.2014.00152.
29. Nairz, M. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface / M. Nairz, A. Schroll, T. Sonnweber, G. Weiss // Cellular Microbiology. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P. 1691–1702. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
30. Oda, K. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress / K. Oda, E. Kikuchi, E. Kuroda, C. Yamada, C. Okuno, N. Urata, N. Kishimoto, A. Kubo, N. Ishii, Y. Nishizaki // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2019. – Vol. 64, № 2 – P. 124–128. doi:10.3164/jcbrn.18-23.
31. Pond, M. N. Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis / M. N. Pond, A. M. Morton, S. P. Conway // Respiratory Medicine. – 1996. – Vol. 90, № 7. – P. 409–413.

32. Reid, D. W. Iron deficiency in cystic fibrosis : relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection / D. W. Reid, N. J. Withers, L. Francis, J. W. Wilson, T. C. Kotsimbos // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 1 – P. 48–54.
33. Semler, D. D. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections / D. D. Semler, A. D. Goudie, W. H. Finlay, J. J. Dennis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58, № 7 – P. 4005–4013. doi:10.1128/AAC.02388-13.
34. Stites, S. W. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis / S. W. Stites, B. Walters, A. R. O'Brien-Ladner, K. Bailey, L. J. Wesselius // *Chest*. – 1998. – Vol. 114, № 3. – P. 814–819.
35. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex / M. S. Thomas // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 20, № 3–4. – P. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.
36. Toth, I. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells / I. Toth, J. T. Rogers, J. A. McPhee, S. M. Elliott, S. L. Abramson, K. R. Bridges // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 6. – P. 2846–2852. doi: 10.1074/jbc.270.6.2846.
37. Ward, D. M. Ferroportin-mediated iron transport : expression and regulation / D. M. Ward, J. Kaplan // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – Vol. 1823, № 9. – P. 1426–1433.
38. Weinberg, E. D. Iron availability and infection / E. D. Weinberg // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol. 1790, № 7 – P. 600–605. doi:10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
39. Wiens, J. R. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* / J. R. Wiens, A. I. Vasil, M. J. Schurr, M. L. Vasil // *MBio*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. e01010–e01013. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
40. Wilderman, P. J. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa* / P. J. Wilderman, A. I. Vasil, Z. Johnson, M. J. Wilson, H. E. Cunliffe, I. L. Lamont, M. L. Vasil // *Infection and Immunity*. – 2001. – Vol. 69, № 9 – P. 5385–5394. doi: 10.1128/IAI.69.9.5385-5394.2001.
41. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis / M. Wilschanski // *Discovery medicine*. – 2013. – Vol. 15, № 81. – P. 127–133.
42. Wolz, C. Iron release from transferrin by pyoverdine and elastase from *Pseudomonas aeruginosa* / C. Wolz, K. Hohloch, A. Ocaktan, K. Poole, R. W. Evans, N. Rochel, A. M. Albrecht-Gary, M. A. Abdallah, G. Döring // *Infection and Immunity*. – 1994. – Vol. 62, № 9. – P. 4021–4027.

References

1. Baranov A. A., Kapranov N. I., Kashirskaya N. Y., Namazova-Baranova L. S., Sherman V. D., Simonova O. I., Tomilova A. Yu., Savostyanov K. V., Pushkov A. A., Vladykin A. L., Shatokhin N. V. Problemy diagnostiki mukovistsidoza i puti ikh resheniya v Rossii [Diagnostic Problems of Mucoviscidosis and Ways of Solution in Russia]. *Pediatriceskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology], 2014, vol. 11, no. 6, pp. 16–23.
2. Vorob'ev P. A., Krasnova L. S., Kholovnya M. A. Bremya mukovistsidoza v rossiyskoy federatsii [Burden of cystic fibrosis in Russian Federation]. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении* [Problems of Standardization in Healthcare], 2013, no. 5–6, pp. 3–13.
3. Danilov I. P., Smirnova L. A., Kozich Zh. M., Kravchuk Z. I. Klinicheskoe znachenie markerov metabolizma zheleza: ferritin, transferrin, hepsidin [Clinical significance of iron metabolism markers: ferritin, transferritin, hepsidin]. *Zdravookhranenie (Minsk)* [Health care (Minsk)], 2011, no. 9, pp. 30–35.
4. Deev R. V., Akhmedov T. A., Komyakov B. K. Kletochnoe obnovenie v kishechnom epiteli v usloviyakh reaktivnykh izmeneniy slizistoy obolochki [Cell self-renewal in intestinal epithelium under conditions of cell reactive alterations]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cellular Transplantation and Tissue Engineering], 2009, vol. 4, no. 1, pp. 69–73.
5. Ivashchenko, T. E. Biokhimicheskie i molekulyarno-geneticheskie osnovy patogeneza mukovistsidoza [Biochemical and molecular genetic basis of the pathogenesis of cystic fibrosis], Saint Petersburg, Intermedika, 2002, 256 p.
6. Kravchuk Z. I., Smirnova L. A., Kozich Zh. M., Fima D. V., Rachitskaya V. V., Trukhan A. L., Martsev S. P. Soderzhanie glikozilirovannykh form L- i N-ferritina v syvorotke krovi cheloveka pri zabolevaniyakh krovi. Razrabotka test-sistemy dlya immunofermentnogo analiza glikozilirovannogo ferritina [The content of glycosylated forms of L- and H-ferritin in human serum in case of blood diseases. Development of a test system for enzyme immunoassay of glycosylated ferritin]. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi* [Achievements of medical science in Belarus]. Available at: http://med.by/dmn/book.php?book=11-5_3 (accessed 04 March 2019).
7. Lukina E. A., Dezhenkova A. V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii [Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 4, pp. 355–361.
8. Meshcheryakova L. M., Levina A. A., Tsybul'skaya M. M., Sokolova T. V. Osnovnye mekhanizmy regulyatsii obmena zheleza i ikh klinicheskoe znachenie [Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 67–71.
9. Novikova I. A. Zhelezo i immunnyy otvet (lektsiya) [Iron and immune response]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology problems], 2011, vol. 4, no. 30, pp. 42–48.

10. Tsvetaeva N. V., Levina A. A., Mamukova Yu. I. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [The basis of regulation of iron metabolism]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2010, vol. 3, no. 3, pp. 278–283.
11. Balla G., Jacob H. S., Balla J., Rosenberg M., Nath K., Apple F., Eaton J. W., Vercellotti G. M. Ferritin: A cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, vol. 267, no. 25, pp. 18148–18153.
12. Bayat A. A., Yeganeh O., Ghods R., Zarnani A. H., Ardekani R. B., Mahmoudi A. R., Mahmoudian J., Haghighat-Noutash F., Jeddi-Tehrani M. Production and characterization of a murine monoclonal antibody against human ferritin. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 212–219.
13. Berlutti F., Morea C., Battistoni A., Sarli S., Cipriani P., Superti F., Ammendolia M. G., Valenti P. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2005, vol. 18, no. 4, pp. 661–670. doi:10.1177/039463200501800407.
14. Butt A. T., Thomas M. S. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017, no. 7, pp. 460. doi:10.3389/fcimb.2017.00460.
15. Caza M., Kronstad J. W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, no. 3, p. 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080.
16. Cezard C., Farvacques N., Sonnet P. Chemistry and biology of pyoverdines, *pseudomonas* primary siderophores. *Current Medicinal Chemistry*, 2015, no. 22, p. 165. doi: 10.2174/0929867321666141011194624.
17. Cornelis P., Dingemans J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, no. 3, p. 75.
18. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell metabolism*, 2015, vol. 22, no. 5, pp. 777–787.
19. Garrick M. D., Singleton S. T., Vargas F., Kuo H. C., Zhao L., Knöpfel M., Davidson T., Costa M., Paradkar P., Roth J. A., Garrick L. M. DMT1: which metals does it transport? *Biological Research*, 2006, vol. 39, no. 1, pp. 79–85.
20. Ghio A. J., Roggli V. L., Soukup J. M., Richards J. H., Randell S. H., Muhlebach M. S. Iron accumulates in the lavage and explanted lungs of cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 390–398. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.010.
21. Gifford A. H., Moulton L. A., Dorman D. B., Olbina G., Westerman M., Parker H. W., Stanton B. A., O'Toole G. A. Iron homeostasis during cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Clinical and Translational Science*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 368–373.
22. Guido D'Angelo. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood research*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10–15. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
23. Hoffman K. E., Yanelli K., Bridges K. R. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991, vol. 54, no. 5, pp. 1188S–1192S. doi: 10.1093/ajcn/54.6.1188s.
24. Islam S., Chisti M. J., Ahmed M., Anwar N., Lehmann C. Bacterial resistance in pneumonia in developing countries—a role for iron chelation. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2019, vol. 4, no. 2, p. 59. doi: 10.3390/tropicalmed4020059.
25. Kim S. J., Park R. Y., Kang S. M., Choi M. H., Kim C. M., Shin S. H. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease can facilitate siderophore-mediated iron-uptake via the proteolytic cleavage of transferrins. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006, vol. 29, no. 11, pp. 2295–2300. doi: 10.1248/bpb.29.2295.
26. Lane D. J., Bae D.H., Merlot A. M., Sahni S., Richardson D. R. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 2274–2296.
27. Mossialos D., Amoutzias G. D. Role of siderophores in cystic fibrosis pathogenesis: foes or friends? *International Journal of Medical Microbiology*, 2009, vol. 299, no. 2, pp. 87–98. doi:10.1016/j.ijmm.2008.06.008.
28. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, no. 5, p. 152. doi: 10.3389/fphar.2014.00152.
29. Nairz M., Schroll A., Sonnweber T., Weiss G. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface. *Cellular Microbiology*, 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1691–1702. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
30. Oda K., Kikuchi E., Kuroda E., Yamada C., Okuno C., Urata N., Kishimoto N., Kubo A., Ishii N., Nishizaki Y. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 124–128. doi:10.3164/jcfn.18-23.
31. Pond M. N., Morton A. M., Conway S. P. Conway. Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, 1996, vol. 90, no. 7, pp. 409–413.
32. Reid D. W., Withers N. J., Francis L., Wilson J. W., Kotsimbos T. C. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, 2002, vol. 121, no. 1, pp. 48–54.
33. Semler D. D., Goudie A. D., Finlay W. H., Dennis J. J. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cenocepacia* complex respiratory infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, vol. 58, no. 7, pp. 4005–4013. doi:10.1128/AAC.02388-13.
34. Stites S. W., Walters B., O'Brien-Ladner A. R., Bailey K., Wesselius L. J. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. *Chest*, 1998, vol. 114, no. 3, pp. 814–819.

35. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex. *Biometals*, 2007, vol. 20, no. 3–4, pp. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.
36. Toth I., Rogers J. T., McPhee J. A., Elliott S. M., Abramson S. L., Bridges K. R. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, vol. 270, no. 6, pp. 2846–2852. doi: 10.1074/jbc.270.6.2846.
37. Ward D. M., Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, vol. 1823, no. 9, pp. 1426–1433.
38. Weinberg, E. D. Iron availability and infection. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009. vol. 1790, no. 7, pp. 600–605. doi:10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
39. Wiens J. R., Vasil A. I., Schurr M. J., Vasil M. L. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. e01010–e01013. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
40. Wilderman P. J., Vasil A. I., Johnson Z., Wilson M. J., Cunliffe H. E., Lamont I. L., Vasil M. L. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 9, pp. 5385–5394. doi: 10.1128/IAI.69.9.5385-5394.2001.
41. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Discovery medicine*, 2013, vol. 15, no. 81, pp. 127–133.
42. Wolz C., Hohloch K., Ocaktan A., Poole K., Evans R. W., Rochel N., Albrecht-Gary A. M., Abdallah M. A., Döring G. Iron release from transferrin by pyoverdine and elastase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 1994, vol. 62, no. 9, pp. 4021–4027.