



Влияние на доступность ионов марганца и цинка для патогенных бактерий

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(6):609-615. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143168

Резюме. Марганец и цинк играют определенную роль в инфекционном процессе, изменение концентрации которых может существенно изменить течение заболевания. Бактериальные патогены используют ионы марганца как протектор, предохраняющий микроорганизм от радикальных соединений, которые генерируются макроорганизмом при инфекционном процессе. Поэтому изменение в уровне обеспечения патогенных бактерий данными микроэлементами может изменить течение заболевания. Макроорганизм во время инфекционного процесса ограничивает доступность марганца для бактериальных патогенов с помощью кальпротектина, который может хелатировать Mn^{2+} , Zn^{2+} , конкурируя с бактериальными патогенами за данные элементы. Кальпротектин высвобождается в очень высоких концентрациях во время образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, и за счет секвестрации цинка он ингибирует рост бактерий. Однако кальпротектин может и способствовать развитию пневмонии, вызванной бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Широко изучена эффективность применения препаратов цинка при различных инфекционных заболеваниях, применение которых предотвращает развитие и способствует более легкому течению острых респираторных инфекций, в том числе тяжелой пневмонии у детей.

Ключевые слова: пневмонии; марганец; цинк; патогенные бактерии; препараты цинка

Введение

Марганец (Mn) и цинк (Zn) являются важнейшими элементами как макро-, так и микроэлементов, а металлопротеины, содержащие Mn или Zn, участвуют в многочисленных физиологических процессах — от фотосинтеза и защиты клеток от деструктивного действия факторов оксидативного стресса до репликации ДНК [11, 12, 44, 45]. Поэтому изменение в уровне обеспечения патогенных бактерий данными микроэлементами может существенным образом предопределять течение инфекционного процесса.

Марганец

Бактериальные патогены используют ионы марганца как протектор, который предохраняет микроорганизм от радикальных соединений, которые генерируются макроорганизмом при инфекционном

процессе [4], и от внеклеточного протеина — кальпротектина [14]. Соединения с двухвалентным марганцем (Mn^{2+}) хорошо растворимы в воде, но соединения с более окисленными формами магния Mn^{3+} , Mn^{4+} представляют собой нерастворимые соли. Многочисленные микроорганизмы катализируют ферментативное окисление Mn^{2+} до Mn^{3+} , снижая неблагоприятное действие радикальных соединений и предупреждая поражение клеточных структур [21].

Обмен марганца у бактерий

Сенсинг и импорт ионов двухвалентного Mn патогены осуществляют при помощи молекул транспортеров: грамотрицательные бактерии импортируют марганец H^+ -зависимым транспортером (manganese transporter, H^+ -dependent — MntH/natural resistance-associated macrophage protein 1 — Nramp1) и АТФ-связывающими кассетными транс-

портерами (АТФ-binding cassette — ABC) MntABC, SitABCD. Причем механизм транспорта марганца через наружную мембрану грамотрицательных бактерий до настоящего времени остается неизвестным. Грамположительные бактерии импортируют марганец транспортерами MntH или MntABC (рис. 1) [22, 32].

Транспортеры MntH являются представителями Mn^{2+} -чувствительного субсемейства репрессора дифтерийного токсина (Mn^{2+} -sensing subset of the diphtheria toxin Repressor — DtxR), идентифицированы у нескольких грамположительных бактерий как металлофоры. Димер MntR высокоселективно связывается с четырьмя ионами Mn^{2+} (MntR2: Mn4) на А и С сайтах каждого протомера, что способствует повышению активности связывания с ДНК. Протеины семейства MntH кроме Mn^{2+} переносят ионы и других металлов: Fe^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} [11, 21, 45]. Также сидерофоры транспортируют ионы марганца, но в отличие от металлопротеинов, специфично связывающих марганец, они переносят трехвалентные ионы марганца. Установлено, что пиовердин PVDMnB1 бактерий штамма *Pseudomonas putida*, обладающий всеми качествами сидерофора, отличается тем, что его уровень аффинитета к ионам Mn^{3+} почти в 1000 раз выше, чем к ионам Fe^{3+} [33]. Также пиовердины других бактерий и ризоферрин обладают большим аффинитетом к ионам Mn^{3+} , чем к Fe^{3+} [34].

Избыток марганца

Установлено, что увеличение содержания марганца в диете может привести к летальному течению инфекции, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus*. В частности, высокий уровень содержания Mn в диете у мышей, инфицированных бактериями *Staphylococcus aureus*, приводит к развитию летального бактериального эндокардита [22]. Уменьшение доступности ионов марганца, вероятно, может привести к снижению жизнеспособности патогенных бактерий.

Цинк

Цинк содержится примерно в 5–6 % бактериальных протеинов и используется в качестве кофактора многочисленных ферментов [9]. Острое воспаление индуцирует перераспределение Zn: большая часть ионов Zn транслоцируется из сыворотки крови в ткань печени, где участвует в продукции острофазовых белков. Снижение уровня концентрации Zn в сыворотке крови препятствует развитию системного инфекционного процесса [14]. Дефицит Zn приводит к нарушению многих биохимических процессов бактерии, а избыточный уровень концентрации Zn оказывает токсическое действие на патогенные бактерии [30].

Обмен цинка у бактерий

Большинство бактерий для обеспечения цинком использует транспортную систему ZnuABC. Высокоаффинные ABC-Zn-транспортеры состоят из периплазматического или внеклеточного солютабного протеина (субъединицы А, протеина свя-

зывания с солютабными веществами (solute-binding protein — SBP); трансмембранной пермеазы (субъединицы В) и цитоплазматической АТФазы (субъединицы С). Бактериальный Zn-специфический ABC-транспортер кодируется ZnuABC. Грамотрицательные бактерии обладают особыми цинк-связывающими белковыми образованиями наружной мембраны — ZnuD, которые напоминают порины и участвуют в поглощении Zn^{2+} (рис. 2) [9–11, 15, 31]. Вспомогательным элементом транспортера ZnuABC у некоторых грамотрицательных бактерий, например *Salmonella enterica*, является протеин ZinT. Система поглощения цинка ZnuABC используется при очень низком содержании ионов цинка. В менее экстремальных условиях, когда концентрация Zn в окружающей среде достаточно высокая, поглощение Zn обеспечивается низкоаффинными транспортерами, например протеинами семейства ZIP (ZRT, IRT-подобного белка — ZRT, IRT-like protein) [44].

Лимитирование доступности марганца и цинка для бактериальных агентов

Макроорганизм во время инфекционного процесса ограничивает доступность марганца для бактериальных патогенов при помощи Mn^{2+} -связывающего гетеродимера S100A8/S100A9 — кальпротектина [14]. Кальпротектин представляет собой нейтрофильный протеин, который может хелатировать Mn^{2+} , Zn^{2+} , конкурируя с бактериальными патогенами за данные элементы, и способствовать разрешению заболевания. Кальпротектин высвобождается в очень высоких концентрациях во время образования нейтрофильных внеклеточных ловушек [1, 13]. Кальпротектин ингибирует рост бактерий *Staphylococcus aureus* за счет секвестрации цинка [23, 28]. Ahmed Achouiti и соавт. [1] показали, что у нокаутных мышей *mrp14^{-/-}*, не способных продуцировать кальпротектин, наблюдается более высокая бактериальная нагрузка и снижение уровня выживаемости при инфекции, вызванной бактериями *Klebsiella pneumoniae*. У данных мышей отмечается уменьшение активности образования нейтрофильных внеклеточных ловушек и фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Применение экзогенного рекомбинантного гетеродимера предотвращает рост колоний бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Однако кальпротектин может и способствовать развитию инфекции, в частности, пневмонии, вызванной бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [2, 43]. Присутствие кальпротектина способствует совместной колонизации бактериями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ткани легкого мышей [43].

Препараты цинка

Эффективность применения препаратов цинка была широко изучена при различных инфекционных заболеваниях. Согласно результатам не-

скольких исследований, применение препаратов цинка внутрь способствует сокращению продолжительности тяжелой пневмонии у детей (табл. 1) [15, 37].

Известно, что ионы Zn связываются с некоторыми антибиотиками, в том числе с различными β-лактамами, аминогликозидами, макролидами, ванкомицином, фторхинолонами и другими. Связывание Zn с большинством антибиотиков усиливает их активность, исключение составляют пенициллин и тетрациклин (табл. 2) [35].

Препараты нанокompозитов

Исследования последних лет показали, что наночастицы металлов, в том числе марганца и цинка, представляют собой потенциальные антибактериальные лекарственные средства, которые могут действовать и на антибиотикорезистентные бактерии, используя различные механизмы влияния (табл. 3) [3, 18, 42].

Установлено, что нанокompозиты диоксида марганца (MnO_2) и триоксида марганца (Mn_2O_3), легированные серебром, обладают выраженным антибактериальным действием на грамположительные (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Streptococcus epidermis* ATCC 12228, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Salmonella abony* NCTC 6017). Причем нанокompозиты MnO_2 вызывают более выраженный антибактериальный эффект, чем наночастицы Mn_2O_3 [25].

Из соединений цинка в нанотехнологиях преимущественно используют оксид цинка (ZnO), который характеризуется высокой степенью биосовместимости. Установлено, что наночастицы ZnO обладают антимикробным действием против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Нанокompозиты ZnO также проявляют избирательную токсичность по отношению к нормальным (нейронам, эпителиоцитам) и раковым клеткам.

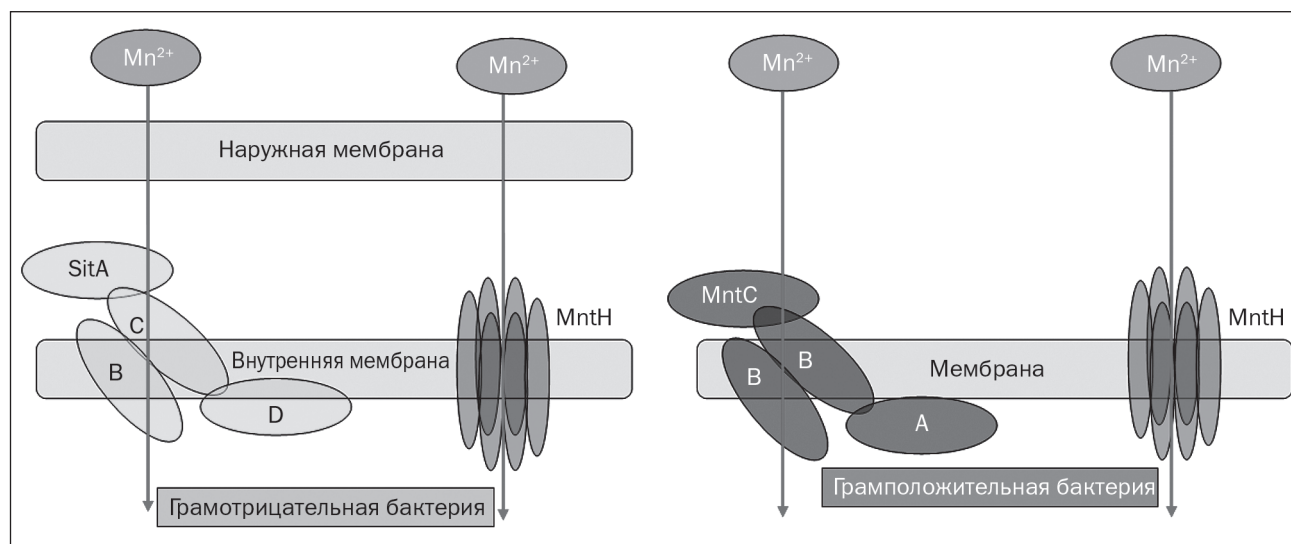


Рисунок 1. Механизмы транспорта марганца у грамотрицательных и грамположительных бактерий

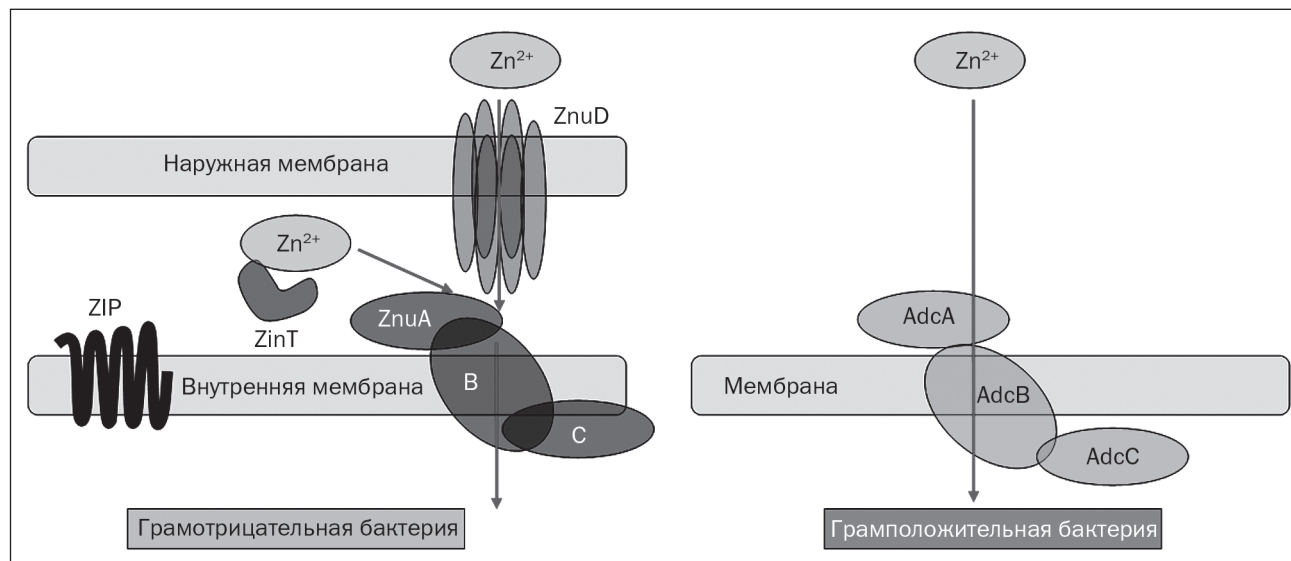


Рисунок 2. Механизмы транспорта цинка у грамотрицательных и грамположительных бактерий

Таблица 1. Эффективность терапии различными препаратами цинка при респираторных инфекциях

| Препараты | Дозирование | Длительность терапии | Эффект терапии | Источник |
|----------------------|------------------------|----------------------|--|----------|
| Ацетат цинка | 10 мг два раза в сутки | 5 суток | Повышение уровня цинка в сыворотке крови и более быстрое устранение лихорадки | [28] |
| | 70 мг в неделю | 12 месяцев | Уменьшает вероятность развития пневмонии и смертность у маленьких детей | [9] |
| Глюконат цинка | 10 мг в сутки | 60 суток | Уменьшение частоты эпизодов острых инфекций нижних дыхательных путей и развития тяжелого течения | [39] |
| | 10 мг в сутки | 6 месяцев | Повышение уровня цинка в сыворотке крови и уменьшение частоты эпизодов острых респираторных инфекций | [38] |
| | 10 мг в сутки | 6 месяцев | Снижение риска развития пневмонии | [6] |
| Оксид цинка | 5 мг в сутки | 12 месяцев | Уменьшение частоты эпизодов острых респираторных инфекций | [30] |
| Сульфат цинка | 20 мг в сутки | 5 месяцев | Уменьшение частоты эпизодов острых инфекций нижних дыхательных путей | [29] |
| | 15 мг в сутки | 6 месяцев | Повышение концентрации ретинола в сыворотке крови | [23] |
| | 10 мг в сутки | 6 месяцев | Предупреждает развитие пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных | [8] |
| Разные (мета-анализ) | | | Снижение частоты заболеваемости пневмонией на 13 % | [26] |

Таблица 2. Синергизм действия антибиотиков и препаратов цинка против респираторно-тропных бактериальных агентов

| Антибиотик | Бактериальный патоген | Источник |
|----------------|--------------------------------|----------|
| β-лактамы | <i>Acinetobacter baumannii</i> | [7] |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | [40] |
| Аминогликозиды | <i>Staphylococcus aureus</i> | [40] |
| Карбапенемы | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | [16] |
| Фторхинолоны | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | [16] |
| Цефтазидим | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | [5, 19] |
| Ципрофлоксацин | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | [5] |
| | <i>Acinetobacter baumannii</i> | [17] |

Таблица 3. Антибактериальное действие наноматериалов [36, с дополнением]

| Материал наночастиц | Антибактериальный механизм действия | Сенситивный патоген |
|------------------------------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Алюминий (Al) | Деструкция клеточной стенки бактерии за счет индукции генерации активных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) | <i>Escherichia coli</i> |
| Диоксид титана (TiO ₂) | Индукция генерации супероксидного радикала, повреждения ДНК | <i>Staphylococcus aureus, Escherichia coli</i> |
| Железосодержащие | Индукция генерации АКМ: супероксидного радикала, синглетного кислорода, гидроксильного радикала и перекиси водорода | <i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli</i> |
| Золото (Au) | Индукция порообразования в стенке бактерии. Ингибирование транскрипции | <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> |
| Ди- и триоксид марганца с серебром | Индукция внутриклеточной генерации АКМ и нарушение целостности стенки и мембраны бактерии | <i>Staphylococcus aureus, Streptococcus epidermidis, Bacillus subtilis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Salmonella abony</i> |

Окончание табл. 3

| 1 | 2 | 3 |
|--------------------|--|--|
| Оксид магния (MgO) | Индукция генерации АКМ | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacillus subtilis</i> |
| Оксид меди (CuO) | Подавление бактериальной адгезии. Антиметаболический эффект | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> |
| Оксид цинка (ZnO) | Генерация перекиси водорода, которая эффективно ингибирует бактериальный рост. Непосредственное повреждение клеточной мембраны ионами Zn ²⁺ | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> |
| Серебро (Ag) | Ингибирование репликации ДНК и активности дыхательной цепи | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> |
| Углерод | Тяжелое повреждение бактериальной мембраны, ингибирование энергетического метаболизма и активности дыхательной цепи | <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Shewanella oneidensis</i> , <i>Yersinia pestis</i> |

Основными механизмами антибактериального действия наночастиц ZnO являются индукция АКМ и высвобождение Zn²⁺. Ионы Zn²⁺, высвобождаемые из наночастиц ZnO, повреждают клеточную мембрану и взаимодействуют с внутриклеточными компонентами, что приводит к подавлению активности метаболических путей бактерий [20, 24, 27].

В качестве одного из препаратов сферы фитонотерапии Priyabrata Thatoi и соавт. [41] синтезировали при помощи зеленого синтеза наночастицы ZnO в сочетании с экстрактами мангровых растений *Sonneratia apetala* и *Heritiera fomes*, продемонстрировавшие высокую антибактериальную и противовоспалительную активность.

Выводы

Марганец и цинк играют определенную роль в инфекционном процессе: изменение концентрации этих ионов может модифицировать течение заболевания. Так, избыток марганца в диете может стать фактором, который отягощает течение заболевания. Применение препаратов цинка предотвращает развитие и способствует более легкому течению острых инфекционных респираторных заболеваний. Разработка новых нанокомпозиций марганца, цинка и нанопрепаратов может стать одним из эффективных способов лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта, вызванных антибиотикорезистентными бактериальными штаммами.

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

References

1. Achouiti A, Vogl T, Urban CF, et al. Myeloid-related protein-14 contributes to protective immunity in gram-negative pneumonia derived

sepsis. *PLoS Pathog.* 2012;8(10):e1002987. doi: 10.1371/journal.ppat.1002987.

2. Achouiti A, Vogl T, Endeman H, et al. Myeloid-related protein-8/14 facilitates bacterial growth during pneumococcal pneumonia. *Thorax.* 2014 Nov;69(11):1034-42. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205668.

3. AlMatar M, Makky EA, Var I, Koksai F. The Role of Nanoparticles in the Inhibition of Multidrug-resistant Bacteria and Biofilms. *Curr Drug Deliv.* 2018;15(4):470-484. doi: 10.2174/1567201815666171207163504.

4. Barnese K, Gralla EB, Valentine JS, Cabelli DE. Biologically relevant mechanism for catalytic superoxide removal by simple manganese compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 1;109(18):6892-7. doi: 10.1073/pnas.1203051109.

5. Bayroodi E, Jalal R. Modulation of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by ZnO nanoparticles. *Iran J Microbiol.* 2016 Apr;8(2):85-92.

6. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomised controlled trial in an urban slum. *BMJ.* 2002 Jun 8;324(7350):1358.

7. Bhande RM, Khobragade CN, Mane RS, Bhande S. Enhanced synergism of antibiotics with zinc oxide nanoparticles against extended spectrum β -lactamase producers implicated in urinary tract infections. *J Nanopart Res.* 2013;15:1413-1426. doi: 10.1007/s11051-012-1413-4.

8. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, et al. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Nov 26;366(9500):1862-7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67756-2.

9. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep 17-23;366(9490):999-1004. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67109-7.

10. Capdevila DA, Wang J, Giedroc DP. Bacterial Strategies to Maintain Zinc Metallostasis at the Host-Pathogen Interface. *J Biol Chem.* 2016 Sep 30;291(40):20858-20868.

11. Chandrangsou P, Rensing C, Helmann JD. Metal homeostasis and resistance in bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2017 Jun;15(6):338-350. doi: 10.1038/nrmicro.2017.15.

12. Chen Z, Wang X, Yang F, et al. Molecular Insights into Hydrogen Peroxide-sensing Mechanism of the Metalloregulator MntR in

- Controlling Bacterial Resistance to Oxidative Stresses. *J Biol Chem*. 2017 Mar 31;292(13):5519-5531. doi: 10.1074/jbc.M116.764126.
13. Corbin BD, Seeley EH, Raab A, et al. Metal chelation and inhibition of bacterial growth in tissue abscesses. *Science*. 2008 Feb 15;319(5865):962-5. doi: 10.1126/science.1152449.
 14. Damo SM, Kehl-Fie TE, Sugitani N, et al. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 5;110(10):3841-6. doi: 10.1073/pnas.1220341110.
 15. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, Li Z, Puder M, Gura KM. Assessment of Micronutrient Status in Critically Ill Children: Challenges and Opportunities. *Nutrients*. 2017 Oct 28;9(11). pii: E1185. doi: 10.3390/nu9111185.
 16. Elkhatib W, Noreddin A. In Vitro Antibiofilm Efficacies of Different Antibiotic Combinations with Zinc Sulfate against *Pseudomonas aeruginosa* Recovered from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2014 Feb 17;3(1):64-84. doi: 10.3390/antibiotics3010064.
 17. Ghasemi F, Jalal R. Antimicrobial action of zinc oxide nanoparticles in combination with ciprofloxacin and ceftazidime against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 Sep;6:118-122. doi: 10.1016/j.jgar.2016.04.007.
 18. Hemeg HA. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Int J Nanomedicine*. 2017 Nov 10;12:8211-8225. doi: 10.2147/IJN.S132163.
 19. Isaei E, Mansouri S, Mohammadi F, Taheritarigh S, Mohammadi Z. Novel Combinations of Synthesized ZnO NPs and Ceftazidime: Evaluation of their Activity against Standards and New Clinically Isolated *Pseudomonas aeruginosa*. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2016 Oct-Dec;8(4):169-174.
 20. Janaki AC, Sailatha E, Gunasekaran S. Synthesis, characteristics and antimicrobial activity of ZnO nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2015 Jun 5;144:17-22. doi: 10.1016/j.saa.2015.02.041.
 21. Johnstone TC, Nolan EM. Beyond iron: non-classical biological functions of bacterial siderophores. *Dalton Trans*. 2015 Apr 14;44(14):6320-39. doi: 10.1039/c4dt03559c.
 22. Juttukonda LJ, Berends ETM, Zackular JP, et al. Dietary Manganese Promotes Staphylococcal Infection of the Heart. *Cell Host Microbe*. 2017 Oct 11;22(4):531-542.e8. doi: 10.1016/j.chom.2017.08.009.
 23. Karyadi E, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 2002 Apr;75(4):720-7.
 24. Król A, Pomastowski P, Rafińska K, Railean-Plugaru V, Buszewski B. Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017 Nov;249:37-52. doi: 10.1016/j.cis.2017.07.033.
 25. Kunkalekar RK, Prabhu MS, Naik MM, Salker AV. Silver-doped manganese dioxide and trioxide nanoparticles inhibit both gram positive and gram negative pathogenic bacteria. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Jan 1;113:429-34. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.036.
 26. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 4;12:CD005978. doi: 10.1002/14651858.CD005978.pub3.
 27. Madhumitha G, Elango G, Roopan SM. Biotechnological aspects of ZnO nanoparticles: overview on synthesis and its applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016 Jan;100(2):571-81. doi: 10.1007/s00253-015-7108-x.
 28. Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):430-6.
 29. Malik A, Taneja DK, Devasenapathy N, Rajeshwari K. Zinc supplementation for prevention of acute respiratory infections in infants: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):780-4.
 30. Martinez-Estevéz NS, Alvarez-Guevara AN, Rodriguez-Martinez CE. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: A 12-month randomised controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Jul-Aug;44(4):368-75. doi: 10.1016/j.aller.2015.12.006.
 31. McDevitt CA, Ogunniyi AD, Valkov E, et al. A molecular mechanism for bacterial susceptibility to zinc. *PLoS Pathog*. 2011 Nov;7(11):e1002357. doi: 10.1371/journal.ppat.1002357.
 32. Merchant AT, Spatafora GA. A role for the DtxR family of metalloregulators in gram-positive pathogenesis. *Mol Oral Microbiol*. 2014 Feb;29(1):1-10. doi: 10.1111/omi.12039.
 33. Palmer LD, Skaar EP. Transition Metals and Virulence in Bacteria. *Annu Rev Genet*. 2016 Nov 23;50:67-91. doi: 10.1146/annurev-genet-120215-035146.
 34. Parker DL, Lee SW, Geszvain K, et al. Pyoverdine synthesis by the Mn(II)-oxidizing bacterium *Pseudomonas putida* GB-1. *Front Microbiol*. 2014 May 7;5:202. doi: 10.3389/fmicb.2014.00202.
 35. Poole K. At the Nexus of Antibiotics and Metals: The Impact of Cu and Zn on Antibiotic Activity and Resistance. *Trends Microbiol*. 2017 Oct;25(10):820-832. doi: 10.1016/j.tim.2017.04.010.
 36. Rudramurthy GR, Swamy MK, Sinniah UR, Ghasemzadeh A. Nanoparticles: Alternatives Against Drug-Resistant Pathogenic Microbes. *Molecules*. 2016 Jun 27;21(7). pii: E836. doi: 10.3390/molecules21070836.
 37. Sakulchit T, Goldman RD. Zinc supplementation for pediatric pneumonia. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):763-765.
 38. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics*. 1998 Jul;102(1 Pt 1):1-5.
 39. Shah UH, Abu-Shaheen AK, Malik MA, Alam S, Riaz M, Al-Tannir MA. The efficacy of zinc supplementation in young children with acute lower respiratory infections: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32(2):193-9. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.018.
 40. Thati V, Roy AS, Ambika Prasad MVN, et al. Nanostructured zinc oxide enhances the activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *J. Biosci. Technol*. 2010;1:64-69.
 41. Thatoi P, Kerry RG, Gouda S, et al. Photo-mediated green synthesis of silver and zinc oxide nanoparticles using aqueous extracts of two mangrove plant species, *Heritiera fomes* and *Sonneratia apetala* and investigation of their biomedical applications. *J Photochem Photobiol B*. 2016 Oct;163:311-8. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.07.029.
 42. Vimbela GV, Ngo SM, Frazee C, et al. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017 May 24;12:3941-3965. doi: 10.2147/IJN.S134526.
 43. Wakeman CA, Moore JL, Noto MJ, et al. The innate immune protein calprotectin promotes *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* interaction. *Nat Commun*. 2016 Jun 15;7:11951. doi: 10.1038/ncomms11951.
 44. Wątył J, Potocki S, Rowińska-Żyrek M. Zinc Homeostasis at the Bacteria/Host Interface-From Coordination Chemistry to Nutritional Immunity. *Chemistry*. 2016 Nov 2;22(45):15992-16010. doi: 10.1002/chem.201602376.
 45. Zogzas CE, Mukhopadhyay S. Inherited Disorders of Manganese Metabolism. *Adv Neurobiol*. 2017;18:35-49. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_3.

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

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

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

Вплив на доступність іонів марганцю і цинку для патогенних бактерій

Резюме. Марганець та цинк відіграють важливу роль в інфекційному процесі, зміна концентрації яких може істотно змінити перебіг захворювання. Бактеріальні патогени використовують іони марганцю як протектор, що оберігає мікроорганізм від радикальних сполук, які генеруються макроорганізмом при інфекційному процесі. Тому зміна в рівні забезпечення патогенних бактерій даними мікроелементами може змінити перебіг захворювання. Макроорганізм під час інфекційного процесу обмежує доступність марганцю для бактеріальних патогенів за допомогою кальпротектину, який може зв'язувати Mn^{2+} , Zn^{2+} , конкуруючи з бактеріями за дані елементи. Кальпротектин

вивільняється в дуже високих концентраціях під час утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, і за рахунок секвестрування цинку він пригнічує ріст бактерій. Однак кальпротектин може також сприяти розвитку пневмонії, викликаній бактеріями *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Широко вивчена ефективність застосування препаратів цинку при різних інфекційних захворюваннях, застосування яких запобігає розвитку і сприяє більш легкому перебігу гострих респіраторних інфекцій, у тому числі тяжкої пневмонії у дітей.

Ключові слова: пневмонії; марганець; цинк; патогенні бактерії; препарати цинку

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

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

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

The effect on the availability of manganese and zinc ions for pathogenic bacteria

Abstract. Manganese and zinc play a role in the infectious process, wherein a change in the concentration of manganese and zinc can significantly impact the disease course. Bacterial pathogens utilize manganese ions as a protector that protects the organism from compounds of radicals generated by macroorganisms in infectious process. Therefore, a change in the level of supply of pathogenic bacteria with these microelements can impact the disease course. The macroorganism in the infectious process limits the availability of manganese for bacterial pathogens with the help of calprotectin, which can chelate Mn^{2+} , Zn^{2+} , competing with bacterial pathogens for these elements. Calprotectin is released at very high concentra-

tions during the formation of neutrophilic extracellular traps, wherein calprotectin inhibits bacterial growth by sequestering zinc. However, calprotectin can promote the development of pneumonia caused by bacteria *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. The effectiveness of the use of zinc preparations for various infectious diseases is widely studied, wherein the use of such preparations prevents the development of acute respiratory infections and contributes to milder course, including severe pneumonia in children.

Keywords: pneumonia; manganese; zinc; pathogenic bacteria; zinc drugs