

63. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорректирующей терапии // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 34.

64. Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 22-26.

65. Витковский Ю.А. и др. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Там же. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 43-46.

66. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

67. Ji W., Wang H., Feng C. Interleukin-10 (IL-10) levels in serums and culture supernatants of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 1999. – V. 7, N 4. – P. 211-213.

68. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma // Hum. Mol. Genet. – 2003. – V. 12, N 8. – P. 901-906.

69. Murawaki Y., Nishimura Y., Ikuta Y. et al. Plasma transforming growth factor beta-1 concentrations in patients with chronic viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – V. 13, N 7. – P. 680-684.

### ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES

Ye.V. Nikitin, T.V. Chaban, S.K. Servetsky

**SUMMARY.** *The role of cytokines is shown at some viral, bacterial and vermin diseases. Research of these mediators levels in complex with immunological indexes is necessary today and it helps modern practicing doctor to specify pathogenesis of allergic, infectious, autoimmune diseases, to control efficiency of the prescribed therapy, to forecast the course of disease.*

**Key words:** *cytokines, pathogenesis, immunity, infectious diseases.*

© Вяльцева Ю.В., 2006  
УДК 616.9+616-018.1-092

Ю.В. Вяльцева

## РОЛЬ АПОПТОЗУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБАХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

*Висвітлено захисну функцію апоптозу проти багатьох інфекційних захворювань. Проте в деяких випадках цей механізм сприяє виживанню патогенів. Попри велику різноманітність механізмів впливу збудників на апоптоз, вони реалізуються переважно в двох напрямках – посилення або уповільнення апоптозу.*

*Стверджується, що вивчення ролі апоптозу в патогенезі різних інфекційних захворювань дозволить не тільки впливати на інфекційний процес, але й розробити цілеспрямовані ефективні терапевтичні дії.*

**Ключові слова:** *апоптоз, патогенез, інфекційні хвороби.*

У сучасному уявленні апоптоз – це активна форма загибелі клітини, яка запрограмована генетично і вимагає витрат енергії та синтезу білка [1, 2]. Морфологічно він виявляється зменшенням розміру клітини, конденсацією і фрагментацією хроматину з подальшим розпадом клітини на оточені мембраною апоптозні тільця [3-6].

Вперше термін «апоптоз» (від грецького слова *apoptosis* – обпадання листя) був запропонований у 1972 р. онкологами J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie і A.R. Currie [4]. Про важливу роль апоптозу в життєдіяльності організмів свідчить те, що за дослідження в галузі генетичної регуляції апоптозу молекулярним біологам S. Brenner, J. Sulston і R. Horvitz у 2002 р. була присуджена Нобелівська премія [7].

У розвитку апоптозу виділяється 3 етапи: етап індукції, який викликається внутрішніми (пошкодження ДНК) або зовнішніми (TNF- $\alpha$ , ГКС, Fas-ліганд) чинниками; етап передачі сигналу до розвитку апоптозу та ефекторний етап, який представляє регульовану деградацію ДНК, зміну мембран і фрагментацію клітини [1, 5, 6, 8-11].

Останніми роками спостерігається зростаючий інтерес біохіміків і клініцистів до процесу запрограмованої загибелі клітини, що викликано взаємозв'язком більшості захворювань з порушеннями регуляції апоптозу клітини [12].

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

До теперішнього часу можна виділити два типи хвороб, при яких спостерігається або активація апоптозу, або, навпаки, його гальмування.

Встановлено, якщо прискорення апоптозу в багатьох типах клітин відбувається в період ембріогенезу, то звичайно розвиваються несумісні з життям стани, що призводять до внутрішньоутробної загибелі плоду. Проте, якщо такі зміни локальні, то формуються дефекти на кшталт «мінус-тканина» (наприклад, вовча паша). Прискорення апоптозу клітин в уже сформованому організмі часто призводить до розвитку різного роду аплазій і дегенеративних процесів [13]. Відомо, що прискорення апоптозу лежить в основі таких патологічних станів, як захворювання системи крові, автоімунні та імунодефіцитні стани, а також ішемічна хвороба серця і нейродегенеративні процеси [14-22].

Разом з тим, нездатність клітин, що діляться, перейти до апоптозу або його гальмування є важливою патогенетичною ланкою при розвитку ряду захворювань, передусім, онкологічних [5, 12, 15, 23, 24].

Особливий інтерес становить також участь апоптозу в патогенезі інфекційних захворювань, оскільки їх збудники мають різний вплив на програмовану загибель клітин – стимулювальний або пригнічувальний [2, 25-29].

Встановлено, що, з одного боку, апоптоз інфікованих клітин господаря є захисною реакцією макроорганізму на вкорінення збудника, а прискорена загибель інфікованих клітин спрямована на швидку елімінацію збудника клітинами імунної системи. Макроорганізм таким чином запобігає розповсюдженню інфекційного процесу [24, 30]. З другого боку, багато бактерійних ендотоксинів грамнегативних бактерій і екзотоксини грампозитивних збудників можуть виступати як індуктори апоптозу [30, 31], а у вірусів і внутрішньоклітинних паразитів виявлено фактори, які індукують або й пригнічують апоптоз [29].

Біологічна доцільність впливу мікроорганізмів на апоптоз еукаріотичних клітин визначається їх місцезнаходженням щодо клітини: позаклітинним, факультативним або внутрішньоклітинним.

Багато позаклітинних збудників підсилюють апоптоз, спричиняючи цитоліз клітин, що є невід'ємним етапом інфекційного процесу. У той же час внутрішньоклітинні паразити не зацікавлені в тотальній загибелі клітин-мішеней, оскільки загибель клітини господаря означає втрату для них середовища персистування. Тому більшість вірусів

і облигатних внутрішньоклітинних бактерій гальмує програму апоптозу клітин господаря [29, 32]. Факультативні внутрішньоклітинні паразити здатні як індукувати, так і пригнічувати апоптоз, підтримуючи оптимальні умови існування організму.

Механізми, що використовуються бактеріями і вірусами для впливу на програму апоптозу, найрізноманітніші. Так, до вивчених механізмів індукції апоптозу відносять секрецію бактеріями інгібіторів білкового синтезу; вироблення протеїнів, що порушують цілісність мембран; молекули, активуючі апоптоз шляхом впливу на ендogenousні сигнальні шляхи інфікованих клітин, а також взаємодію різних клітинних суперантигенів з ліпополісахаридом. У гальмуванні апоптозу беруть участь переважно 2 групи механізмів. До першої з них належить механізм безпосереднього впливу на апоптозні шляхи клітини, а до другої групи – опосередкований, через здатність різних молекул деяких збудників підвищувати резистентність клітин до апоптозних імпульсів [25, 30, 31].

Таким чином, незважаючи на різноманітність механізмів впливу на апоптоз, в основному він реалізується в наступних напрямках: посилення апоптозу з цитолізом клітин, уповільнення апоптозу в інфікованих клітинах, а також обмеження системної запальної відповіді.

Залежно від виду збудника процес апоптозу може змінюватися в різних клітинах, проте більшою мірою це стосується імунокомпетентних клітин [30, 33, 34].

Відомо, що в патогенезі бактерійних інфекцій провідна роль відводиться клітинам фагоцитарної ланки (макрофагам і нейтрофілам). Саме вони виконують першорядну роль в імунній відповіді на мікробну інвазію, елімінуючи чужорідний матеріал завдяки внутрішньоклітинним ферментним системам і здійснюючи генерацію активних метаболітів кисню в міжклітинне середовище. Індукція апоптозу в цих клітинах захищає бактерії від фагоцитозу і сприяє їх виживанню [33].

На прикладі бактерій, що виробляють екзотоксини, таких як *Corynebacterium diphtheriae*, *Pseudomonas spp*, *Actinobacillus actinomycetem comitans* і *Bacillus anthracis*, можна спостерігати, що апоптоз є єдиним інструментом цитолізу клітин [30]. Ці бактерії прискорюють апоптоз макрофагів на ранніх стадіях інфекційного процесу, перешкоджаючи повноцінному фагоцитозу збудників. Так, прискорення апоптозу макрофагів, виникаюче під впливом аденілатциклазного гемолізіну *Bordetella pertussis*, на стадії колонізації дозволяє

бактерії вижити на початкових етапах інфекційного процесу. Проте продукція мікроорганізмом екзотоксину припиняється зразу ж після колонізації ним епітелію слизової оболонки дихальних шляхів, що готує основу для подальшої дисемінації збудника [34].

Індуктором апоптозу в макрофагах можуть бути не тільки екзо-, але й ендотоксини, включаючи ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Вони є консервативними патоген-асоційованими молекулами, що розпізнаються клітинами природної імунної системи (моноцитами, гранулоцитами), оскільки ліпополісахарид, що проникає всередину клітини, блокує роботу рибосом. Крім того, посилення апоптозу макрофагів є невід'ємною ланкою інфекційного процесу при інфекціях, викликаних такими грамнегативними бактеріями, як *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pestis* і *Y. pseudotuberculosis* [2, 33, 35, 36].

У перерахованих вище збудників механізми апоптозу реалізуються за допомогою функціональної системи секреції III типу [37]. Завдяки цій системі білкові молекули бактерій транспортуються в еукаріотичну клітину господаря, де безпосередньо впливають на сигнальні шляхи, таким чином передчасно запускаючи апоптоз.

Відомо, що білки IpaB [30, 35, 38], які виробляються *S. flexneri*, і SipB [39], які продукуються *S. typhimurium*, проникаючи в макрофаги, здатні зв'язуватися з каспазою 1 і активуючи її, запускають каскадний механізм апоптозу, який призводить клітину до передчасної загибелі. Крім того, каспаза 1, будучи активатором деяких цитокінів, сприяє виходу ІЛ-1 і розвитку запального процесу [32, 33].

Проте, незважаючи на високу гомологічність білків IpaB і SipB та схожий механізм активації апоптозу, час секреції збудниками цих білків відрізняється, що значною мірою і визначає особливості патогенезу цих двох інфекцій [35]. Клінічно це підтверджується дослідженнями І.З. Карімова [2], в яких показано, що при легкому перебігу сальмонельозної інфекції в гострому періоді захворювання питома частка лейкоцитів, схильних до апоптозу, вища, ніж при інших кишкових інфекціях, включаючи шигельоз.

На відміну від шигел і сальмонел, ерсинії експресують два білки – YopP (*Y. enterocolitica*) і YopJ (*Y. pestis* і *Y. pseudotuberculosis*), які відповідальні за індукцію апоптозу макрофагів. Крім того, ерсинії здатні запускати апоптоз як у результаті безпосе-

редньої активації апоптозних шляхів, так і в результаті блокування антиапоптозних факторів еукаріотичних клітин [40].

Посилення апоптозу епітеліальних і ендотеліальних клітин притаманне для патогенезу багатьох інфекційних захворювань, оскільки індукція загибелі цих клітин сприяє проникненню збудника в субмукозні тканини з можливістю їх подальшої дисемінації [30, 32, 33].

Потрібно відзначити, що достатньо часто такий механізм апоптозу трапляється при інфекціях дихальних шляхів як вірусної (вірус грипу, риновіруси), так і бактерійної природи (*Streptococcus pneumoniae*) [41].

При грипі, спричиненому вірусом серотипу А, вже через 2-3 дні від моменту зараження спостерігається посилений апоптоз епітеліальних клітин бронхів, бронхіол і альвеол. Його механізм полягає в наступному: в молекулі NP вірусу грипу А людини Asp16 не тільки регулює реплікацію вірусу, але й виконує ключову роль у протеолізі NP клітинними каспазами, що і призводить до прискореного апоптозу епітеліальних клітин [42].

Збудник стрептококової інфекції (*S. pneumoniae*) переважно посилює апоптоз клітин альвеолярного епітелію, поглиблюючи ураження легень.

Отже, односпрямована індукція апоптозу епітеліальних клітин дихальних шляхів як вірусом грипу, так і стрептококом, поза сумнівом, посилює тяжкість пневмонії при грипі [31].

Індукція апоптозу спостерігається і в разі інфекції, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*, при якій апоптоз запускається екзотоксином А, що виробляється мікробом [30].

Ще одним з прикладів захворювань, при яких бактерія прискорює безпосередній апоптоз епітеліальних клітин, є *Helicobacter pylori*-асоційовані гастрит і виразкова хвороба. Як вважають, індукція апоптозу при них здійснюється за допомогою одного з білків бактерії, названого вакуолізуючим цитотоксином (*vacuolating cytotoxin*, VacA) [43, 44].

Кажучи про індукцію апоптозу, не можна не згадати про здатність *S. aureus* прискорювати запрограмовану смерть досить широкого спектру клітин. До них належать епітеліальні, ендотеліальні клітини, а також остеобласти, кератиноцити, лімфоцити і макрофаги. Прискорюючи апоптоз, *S. aureus* пошкоджує тканини, послаблює антимікробну імунну відповідь, що сприяє розповсюдженню інфекції [45].

Масовий апоптоз імунокомпетентних клітин розвивається і при сепсисі. Апоптоз і анергія іму-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

нокомпетентних клітин при бактерійній інфекції виконують подвійну роль – з одного боку, вони обмежують системну запальну відповідь, а з іншого – сприяють формуванню імунодепресії. Доведено, що на перших етапах генералізованої бактерійної інфекції посилений апоптоз Т-лімфоцитів служить для обмеження системної запальної реакції. Проте індукована бактеріями загибель Т-клітин на пізніх стадіях захворювання призводить до розвитку вторинного імунodefіциту («іммунного паралічу»), який і відіграє визначну роль у результаті інфекційного процесу [46].

Пригнічення апоптозу виконує стратегічно не менш важливу роль у здатності патогенних збудників пристосовуватися і підтримувати інфекційний процес, ніж його індукція. Так, при внутрішньоклітинному паразитизмі антиапоптозну активність мікроорганізмів, ймовірно, можна розглядати як один з механізмів персистенції збудника, що обумовлює розвиток хронічних інфекцій [24, 25, 47].

Пригнічення апоптозу є частиною патологічного процесу, що розвивається при інфікуванні клітин рикетсіями, лейшманіями, спірохетами, ерліхіями, а також хламідіями [35, 48, 49].

*Brucella abortus* є факультативним внутрішньоклітинним патогеном макрофагів, індукуючим хронічну інфекцію у людей і домашніх тварин. На сучасному етапі припускають, що *B. abortus* здатна змінювати обмінні процеси в макрофагах, мобілізуючи додаткові кількості макрофагів для продовження інфекції і одночасно пригнічуючи апоптоз та імунні механізми макрофагів, що створює умови для внутрішньоклітинного виживання бактерій [50].

Відносно ерліхій і рикетсій встановлено, що вони можуть зупиняти апоптоз за участю транскрипційного чинника NF-κB, який є ендегенним антиапоптозним фактором. Проте в експерименті D.R. Clifton і співавт. показали, що вже сама присутність рикетсії індукує апоптоз, але одночасна активація ендегенних антиапоптозних шляхів запобігає загибелі клітин. З цього виходить, що рикетсії проявляють як про-, так і антиапоптозну активність, а співвідношення цих різноспрямованих сигналів визначає особливості розвитку інфекції [48, 51].

Вплив на апоптоз облігатних внутрішньоклітинних паразитів (наприклад, хламідій) визначається також їх видом. Так, *Chlamydia psittaci* володіє більшою мірою проапоптозною активністю. Цей збудник викликає коротший курс розвитку апоптозу (до 24 год), тобто індукція може сприяти ак-

тивному виходу інфекційних елементарних тілець і, отже, якнайшвидшому розповсюдженню інфекції, тому пситакоз, що викликається *C. psittaci*, характеризується гострим перебігом інфекції.

У той же час у *C. pneumoniae* виявлений значніший антиапоптозний ефект і саме цей збудник викликає розвиток хронічної інфекції. Вважають, що крім ураження дихального каналу, *C. pneumoniae* причетна до розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. Саме під її дією моноцити і ендотеліальні клітини набувають стійкість до апоптозу шляхом активації NF-κB, контролюючого експресію деяких прозапальних цитокінів. Таким чином, інфіковані моноцити, ендотеліальні клітини і клітини гладком'язової тканини серця, можливо, ініціюють і підтримують запальний процес у стінках артеріальних судин, що сприяє формуванню атеросклерозних бляшок [32, 51, 52].

Запуск процесів апоптозу при проникненні в клітину вірусу слід розглядати як свого роду захисний механізм, оскільки в мертвій клітині реплікація вірусу стає неможливою. Тому «на користь» вірусу – пригнітити апоптоз і зберегти клітини життєздатними. І справді, деякі кодовані вірусами білки володіють антиапоптозною активністю, яка здійснюється пригніченням функції проапоптогенного білка p53, інактивацією каспаз, а також посиленою експресією могутнього інгібітора апоптозу bcl-2 [29].

Так, ряд вірусів, включаючи аденовіруси, бакуловіруси, герпесвіруси, віруси гепатитів В і С, парагрипу 3-го типу, людський папіломавірус, у процесі еволюції набули гени, що безумовно уповільнюють процес апоптозу в клітинах. У той же час при деяких вірусних інфекціях співіснують чинники які як індукують, так і пригнічують апоптоз [24, 53]. Наприклад, вірус Епштейна-Барр має двояку дію на програмовану загибель клітин: підвищуючи виживання В-лімфоцитів, він одночасно викликає транзиторну загибель Т-клітин через Fas (CD95)-опосередкований апоптоз.

Пригнічення апоптозу часто спостерігається при персистуванні інфекції в латентному періоді, тоді як при посиленій реплікації бакуловірусів, вірусу Епштейна-Барр, вірусу простого герпесу спостерігається активація апоптозу, що сприяє широкій дисемінації інфекції [29, 53].

Показано, що різні віруси (віруси герпесу HSV-1 і HSV-2, віруси парагрипу 1-го і 2-го типів, респіраторно-синцитіальний вірус) *in vitro* викликають посилення експресії апоптозу Fas (CD95) на мем-



брані «нативних» Т-лімфоцитів периферичної крові людини, без підвищення їх чутливості до апоптозу або з подальшим підвищенням чутливості у разі продуктивної інфекції [29, 31].

Показана роль вірусіндукованого апоптозу в патогенезі ВІЛ/СНІДу, кліщового енцефаліту, енцефаліту новонароджених мишей, викликаного вірусом *Sindbis*. У той же час відомий феномен захисту від апоптозу клітин, інфікованих ВІЛ-1, аденовірусами, поліовірусом, вірусом коров'ячої віспи. Встановлено, що ряд вірусів захищають від апоптозу інфіковані клітини, одночасно підсилюючи апоптоз незаражених клітин, у чому можна запідозрити важливий механізм вірусіндукованої імуносупресії. До таких вірусів, що мають двояку дію на апоптоз клітин імунної системи, належать віруси Епштейна-Барр, цитомегаловірус і ВІЛ.

Таким чином, можна стверджувати, що стосовно інфекцій апоптоз є захисною функцією макроорганізму. Проте деякі патогенні мікроорганізми навчилися управляти процесом апоптозу в «своїх цілях», що дозволяє розглядати апоптоз як один з механізмів виживання патогенів. Вплив збудника на апоптоз визначається, перш за все, типом паразитизму щодо клітини. Проте при великій різноманітності механізмів впливу збудників на апоптоз, вони реалізуються в основному в двох напрямках – посилення або уповільнення апоптозу.

Позаклітинні бактерійні збудники переважно прискорюють апоптоз, що сприяє розповсюдженню інфекції, тоді як для внутрішньоклітинного паразитування характерне уповільнення апоптозу. Пригнічення клітинної загибелі, спрямоване на підтримку життєдіяльності клітини, сприяє виживанню збудника і створює умови для його персистенції. При вірусних інфекціях співіснують фактори, які як індукують, так і гальмують апоптоз.

Отже, вивчення ролі апоптозу в розвитку різних інфекційних захворювань дозволить не тільки впливати на інфекційний процес, але й розробляти цілеспрямовані ефективні терапевтичні дії.

### Література

1. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Оранская Е.С., Тафеев А.Л. Апоптоз и активность рибосомальных цистронов клеток периферической крови при бронхиальной астме // Аллергология. – 2003. – № 1. – С. 15-19.
2. Каримов И.З. Фрагментация ДНК лейкоцитов при острых кишечных инфекциях // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практичес-

кого здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2004. – Т. 140, Ч. 3. – С. 82-85.

3. Владимирская Е.Б. Механизм апоптической смерти клеток // Патогенез. – 2004. – № 2. – С. 4-11.

4. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics // Br. J. Cancer. – 1972. – V. 26. – P. 239-257.

5. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 159-171.

6. Utz P.J., Anderson P. Life and death decisions: regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules // Cell. Death. Differ. – 2000. – V. 7, N 7. – P. 589-602.

7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine // The Nobel Prize Press Release, 2002.

8. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-242.

9. Heibein J.A., Goping Ing Swie, Barry M. Granzyme B-mediated Cytochrome C Release Is Regulated by the Bcl-2 Family Members Bid and Bax // J. Exp. Med. – 2000. – V. 192, N 10. – P. 1391-1402.

10. Wojciechowski S., Jordan M.B., Zhu Y. Bim mediates apoptosis of CD127(lo) effector T cells and limits T cell memory // Eur. J. Immunol. – 2006. – V. 36, N 7. – P. 1694-1706.

11. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 51-60.

12. Григорьев М.Ю., Имянинов Е.Н., Хансон К.П. Апоптоз в норме и патологии // Мед. академ. журн. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 3-9.

13. Сотникова Н.Ю. Генная регуляция иммунного апоптоза в периферической крови при синдроме задержки развития плода // Мед. иммунология. – 2005. – № 2/3. – С. 191.

14. Давиденко І.С. Апоптоз у клітинах маточно-плацентарної ділянки при залізодефіцитних анеміях вагітних // Клінічна та оперативна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 13-19.

15. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10-23.

16. Кайдаше И.П. Аллергенспецифический апоптоз Т-регуляторных клеток как фактор патогенеза атопической бронхиальной астмы // Журн. АМН України. – 2005. – № 2. – С. 361-367.

17. Бродяк И.В., Барская М.Л., Сибирская Н.А. Апоптоз иммунокомпетентных клеток крови при сахарном диабете // Лабор. диагностика. – 2005. – № 2. – С. 22-25.

18. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журнал неврол. и психиатрии. – 2002. – Вып. 7. – С. 17-21.

19. Hacker G., Kirschnek S., Fischer S.F. Apoptosis in infectious disease: how bacteria interfere with the apoptotic apparatus // Med.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Microbiol. Immunol. – 2006. – V. 195. – P. 11-19.

20. Дударь Л.В., Петров А.В. Динамика показателей апоптоза мононуклеарных лейкоцитов у больных ревматоидным артритом под влиянием базисной терапии: прогностическое значение // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 18-22.

21. Каладзе Н.Н., Аметшаева З.З. Апоптоз и его роль в развитии иммунопатологических нарушений // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – № 4. – С. 84-86.

22. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом поражении миокарда // Архив патологии. – 2005. – № 5. – С. 23-25.

23. Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 15.

24. White E. Mechanisms of apoptosis regulation by viral oncogenes in infection and tumorigenesis // Cell. Death. Differ. – 2006. – V. 13, N 8. – P. 1371-1377.

25. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.

26. Гайдаш И.С., Флегонтова В.В., Стериони И.В. Влияние пептидогликанов и липополисахаридов условно-патогенных бактерий на апоптоз нейтрофилов in vitro // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 195-197.

27. Воробьев А.А., Борисова Е.В., Моложаева О.С. и др. Иммуносупрессивное действие патогенных грамотрицательных бактерий // Вестн. Росс. АМН. – 2001. – № 2. – С. 21-25.

28. Косенко Ю.В. Влияние липополисахаридов бактерий на апоптоз моноцитов // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 66-67.

29. Roulston A., Marcellus R.C., Branton P.E. Viruses and apoptosis // Ann. Rev. Microbiol. – 1999. – V. 53. – P. 577-628.

30. Grassm'e H., Jendrossek V., Gulbins E. Molecular mechanisms of bacteria induced apoptosis // Apoptosis. – 2001. – V. 6. – P. 441-445.

31. Behnia M., Robertson A.K, Martin W.J. Lung Infections- Role of Apoptosis in Host Defense and Pathogenesis of Disease // Chest. – 2000. – V. 117. – P. 1771-1777.

32. Зигангирова Н.А., Гинцбург А.Л. Роль апоптоза в регуляции инфекционного процесса // Журн. микробиол. – 2004. – № 6. – С. 106-113.

33. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens // Apoptosis: Intern. J. Program. Cell Death. – 2004. – V. 9, N 4. – P. 399-413.

34. Gueirard P., Druilhe A., Pretolani M., Guiso N. Role of Adenylate Cyclase-Hemolysin in Alveolar Macrophage Apoptosis during Bordetella pertussis Infection In Vivo // Infect. Immun. – 1998. – V. 66, N 4. – P. 1718-1725.

35. Zychlinsky A., Sansonetti P. Apoptosis in Bacterial Pathogenesis // J. Clin. Invest. – 1997. – V. 100, N 3. – P. 167-

171.

36. Косенко Ю.В. Влияние липополисахаридов бактерий на апоптоз моноцитов // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 66-67.

37. Galan J. E., Collmer A. Type III Secretion Machines: Bacterial Devices for Protein Delivery into Host Cells // Science. – 1999. – V. 284, N 5418. – P. 1322-1328.

38. Hilbi H., Moss J.E., Hersh D. et al. Shigella-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – P. 32895-32900.

39. Yurid U., Wick M.J. Salmonella-induced Apoptosis of Infected Macrophages Results in Presentation of a Bacteria-encoded Antigen after Uptake by Bystander Dendritic Cells // J. Exp. Med. – 2000. – V. 191, N 4. – P. 613-624.

40. Ruckdeschel K., Harb S., Roggenkamp A. Yersinia enterocolitica Impairs Activation of Transcription Factor NF-kappa B: Involvement in the Induction of Programmed Cell Death and in the Suppression of the Macrophage Tumor Necrosis Factor alpha Production // Ibid. – 1998. – V. 187, N 7. – P. 1069-1079.

41. Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchier F. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // Ibid. – 2005. – V. 201, N 6. – P. 937-947.

42. Жирнов О.П., Воробьева И.В., Веселовский Е.М. Ключевая роль Asp16 в протеолизе белка NP вируса гриппа А каспазами в инфицированных клетках // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 6. – С. 8.

43. Gebert B. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation // Science. – 2003. – V. 301. – P. 1099-1102.

44. Shirin H., Moss S.F. Helicobacter pylori induced apoptosis // Gut. – 1998. – V. 43, N 5. – P. 592-594.

45. Menzies B.E., Kourteva I. Internalization of Staphylococcus aureus by Endothelial Cells Induces Apoptosis // Infect. Immun. – 1998. – V. 66, N 12. – P. 5994-5998.

46. Черных Е.Р., Норкин М.Н., Леплина О.Ю. и др. Апоптоз периферических Т-клеток и его роль в патогенезе генерализованной бактериальной инфекции // Rus. J. Immun. – 2001. – N 6. – P. 131-136.

47. Byrne G.I., Ojcius D.M. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen // Nat. Rev. Microbiol. – 2004. – V. 2, N 10. – P. 802-808.

48. Clifton D.R., Gross R.A., Sahni S.K. NF-kappa B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during Rickettsia rickettsii infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 4646-4651.

49. Stevenson H.L., Jordan J.M., Peerwani Z. An intradermal environment promotes a protective type-1 response against lethal systemic monocytotropic ehrlichial infection // Infect. Immun. – 2006. – V. 74, N 8. – P. 4856-4864.

50. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Молекулярные основы

персистенції бруцелл // Журн. мікробиол. – 2006. – № 4. – С. 72-78.

51. Оджиус Д., Дарвил Т., Баволи П. Как остановить хламидию? // В мире науке. – 2005. – № 8. – С. 55-61.

52. Schoier J., Hogdahl M., Soderlund G. Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae-induced cell death in human coronary artery endothelial cells is caspase-independent and accompanied by subcellular translocations of Bax and apoptosis-inducing factor // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2006. – V. 47, N 2. – P. 207-216.

53. Singhera G.K., Chan T.S., Cheng J.Y. Apoptosis of viral-infected airway epithelial cells limit viral production and is altered by corticosteroid exposure // Respir. Res. – 2006. – V. 18. – P. 7-78.

## ROLE OF APOPTOSIS AT INFECTIOUS DISEASES

Yu.V. Vyaltseva

**SUMMARY.** *The protective function of apoptosis against many infectious diseases is proved. However, in some cases this mechanism is instrumental in the survival of pathogens. At the large variety of mechanisms of pathogene influencing on apoptosis, they are realized mainly in two directions strengthening or deceleration of apoptosis.*

*The study of apoptosis role in pathogenesis of different infectious diseases will allow not only to influence on infectious process but also to develop purposeful effective therapeutic actions.*

**Key words:** *apoptosis, pathogenesis, infectious diseases.*

© Карпов І.О., Юркевич І.В., Кишкурно Є.П., Качанко Є.Ф., 2007  
УДК 616.981.232-002.3-022.7]-07/-085.28

**І.О. Карпов, І.В. Юркевич, Є.П. Кишкурно, Є.Ф. Качанко**

## БАКТЕРІЙНІ ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І АНТИБАКТЕРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Білоруський державний медичний університет, Мінська міська інфекційна клінічна лікарня, Республіканська лікарня Управління справами Президента Республіки Білорусь

*Представлений аналіз сучасних можливостей клінічної, лабораторної діагностики бактерійних гнійних менінгітів і режими антибактерійної терапії пацієнтів різних вікових груп залежно від ймовірної та підтвердженої етіології захворювання.*

**Ключові слова:** *бактерійні менінгіти, діагностика, лікування, антибіотики.*

Бактерійні гнійні менінгіти завжди складні й тому є дуже актуальною практичною проблемою. За останні 5 років рівень летальності при цьому захворюванні коливається від 10 до 24 %, досягаючи в деяких вікових групах 60 % [1-4]. За даними дослідників, від гнійного менінгіту у світі щорічно помирає від 170 до 230 тис. людей [2, 3, 5]. Для бактерійних гнійних менінгітів притаманний ряд важливих особливостей: різноманітність етіологічних форм, швидке наростання симптома-

тики і тяжкості, труднощі диференційної діагностики через превалювання явищ внутрішньочерепної гіпертензії (як при багатьох інших захворюваннях і станах), поява клінічно значущої антибіотикорезистентності у найбільш частих збудників інфекції [6-10]. При терапії гнійних менінгітів доводиться враховувати важливі анатомічні особливості – наявність гематоенцефалічного бар'єру, відсутність лімфовідтоку від головного мозку і мозкових оболонок, суворо обмежений кістковою тканиною об'єм, де розвивається патологічний процес.

Рання й адекватна антибактерійна терапія є ключовим моментом, що визначає результат захворювання. Природно, що особливе значення надається і питанням своєчасної клінічної діагностики менінгітів, яких доцільно торкнутися перед висвітленням проблем лікування.