

complement's receptors, triggering signaling mechanisms which block it's antivirus protection and thereby promote the intracellular virus replication. The phenomenon of ADE develops under the condition of infectious processes and as a response to vaccination and immunoglobulin administration. In previously vaccinated person it may be related to: 1) inadequate immunization, 2) features of interaction between the infectious agent and human immune system. The data provided in the article shows that the immunity is not always resistance. Not all the immune reactions to vaccination or an infectious process are defensive. Therefore it is necessary to

develop methods of research allowing to detect the possibility of ADE to vaccination or administration of specific immunoglobulins during the pre-clinical studies.

Key words: *antibody-dependent enhancement, Marburg virus, Ebola virus, flavivirus infection, dengue virus, immunoglobulin, HIV, arboviruses, enterovirus 71, immune complexes, haemorrhagic fever, rabies virus, retroelements, measles virus, vaccines.*

Отримано 12.09.2013 р.

(Продовження в № 1'2014)

© Морозова О.В., 2013
УДК 576.809.7

О.В. Морозова

МІКРОБНИЙ ФАКТОР У ПРОБЛЕМІ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПЕРСИСТЕНІЗАЦІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Викладені сучасні уявлення про механізм хронізації й персистенізації інфекційного процесу та роль у ньому різних адаптаційних структурно-функціональних змін збудників, що забезпечують їм стійкість до захисних механізмів хазяїна та антибактерійних препаратів.

Ключові слова: *інфекційний процес, хронізація, персистенізація.*

На тлі інтенсивного розвитку сучасних медичних технологій постійно збільшується кількість пацієнтів з різним ступенем порушення механізмів протиінфекційної резистентності, що стимулює селекцію мікроорганізмів з новим набором детермінант, який забезпечує їм адаптацію патогенів до різних несприятливих факторів. Поява таких мікроорганізмів призводить до виникнення клінічних проблем [1].

Виходячи з постулату, що сутність інфекційного процесу відкривається лише у взаємодії мікро- і макроорганізму, можна вважати, що в процесі взаємодії інфекту з хазяїном мікроорганізм займає свою активну позицію, спрямовану на виживання виду. Тому феномен виживання бактерій в макроорганізмі ос-

таннім часом широко обговорюється з огляду на нові відомості про бактеріоносійство, зростання частки хронічних, персистентних інфекцій, а, головне, складнощів їх діагностики та лікування [2, 3].

Дослідження в цьому напрямку ґрунтуються на різних точках зору, пріоритетною з яких є визнання феномену персистенції збудників з позиції протидіючих механізмів у системі «паразит-хазяїн» [4].

Патогени справляються з «захисною» реакцією макроорганізму завдяки антигенним змінам, виживанню в інфекційних гранульомах, жовчі, стійкості до антимікробних препаратів і т.ін. У свою чергу, мікроорганізм, який паразитує, змушує хазяїна адаптуватися до його нових змін за рахунок своїх захисних систем. Одним з результатів такого конфлікту між симбіонтами може бути захворювання хазяїна [3].

Після виникнення хвороби дуже важливе розуміння подальшої долі причинного фактора. Однак у цьому питанні серед дослідників єдина думка відсутня.

Одні, прихильники «критичної» теорії причинного фактора (теорія «hit-and-run»), вважають причину чисто пусковим механізмом патологічного процесу, який автоматично продовжує прогресувати за своїми

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

внутрішніми законами, без участі причини. Інші дослідники наводять досить аргументовані докази на користь «персистенції» причинного фактора протягом всієї хвороби [5].

Згідно з визначенням McDermott, «мікробна персистенція в широкому сенсі означає здатність мікробів переживати в цьому небезпечному світі» (цитовано за О.В. Бухариним) [6].

Персистенцію мікроорганізмів, на думку О.В. Бухаріна, слід розглядати як «... форму симбіозу протаеукаріотів, що характеризується тривалим стійким існуванням «симбіотиків». В умовах інфекції це положення знаходить відображення у формуванні бактеріоносійства, персистентних інфекцій, хронізації процесу, коли збуднику вдається забезпечити собі збереження (переживання) в організмі хазяїна [5].

Доказом тому є численні дані про тривале персистування в організмі вірусів гепатиту, герпесу та інших інфектив, роль яких не обмежується запуском патологічного процесу, а продовжується в прогресуванні і загостренні хвороби. Це за умови, що організм завжди прагне до елімінації мікроорганізмів, наслідком якої є одужання.

Можна вважати, що при освоєнні бактеріями екологічної ніші при блокуванні захисних механізмів хазяїна, певну роль відіграють структурно-функціональні особливості бактерійної клітини, яку вона набуває в процесі адаптації до мінливих умов екологічного середовища. В останні роки накопичилося достатньо факторів, що свідчать про роль різних властивостей бактерій у формуванні тривалого виживання патогенів у макроорганізмі [7-9].

Спектр механізмів бактерійного виживання при інфекції може бути найрізноманітнішим: продукція секретуючих факторів, інактивуючих захист хазяїна, антигенна мімікрія, формування L-форм з порушенням клітинної стінки бактерій, некультурабельних мікроорганізмів, біоплівки і т.ін.

У даний час однією з гіпотез щодо спектру механізмів бактерійного виживання є здатність мікробних патогенів регулювати процес апоптозу, тобто запрограмованої форми клітинної загибелі. В умовах інфекційного процесу апоптоз, як правило, виконує функцію захисту макроорганізму за рахунок загибелі і подальшої елімінації з організму інфікованих клітин, тим самим запобігаючи поширенню інфекції. Однак на прикладі сальмонельозу слід зазначити, що сальмонели як внутрішньоклітинні паразити в умовах інфікування організму «скасовують клітинну загибель, підтримуючи життя клітин хазяїна і тим самим сприяючи виживанню і персистуванню збудника» [5]. Чи можна вважати, що швидше за все патоген виживає в рівноважному стані (розмноженні і заги-

белі) за аналогією зі стаціонарною фазою розмноження культур *in vitro*.

Виходячи з цього випливає, що взаємини паразита і хазяїна динамічні. Паразитуючий мікроорганізм змінюється під впливом різних несприятливих для нього факторів, а хазяїн, у свою чергу, адаптується до паразиту за рахунок своїх захисних систем, ставлячи одночасно нові проблеми виживання з позицій популяційного підходу.

Згідно сучасних уявлень, мікробну клітину, що знаходиться як в організмі хазяїна, так і в зовнішньому середовищі, слід розглядати як багатоклітинний організм [10].

Дослідження останнього десятиліття показали, що більшість бактерій існують в природних екосистемах не як вільно циркулюючі планктонні клітини, а у вигляді специфічних високоорганізованих спільнот зі складною колоніальною організацією, які можна розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. «Освіта» бактерійних «соціумів» відбувається на поверхнях різного походження як у природі, так і в організмі хазяїна. В останні роки опубліковано ряд серйозних оглядових статей з біокомунікації. Вважається, що бактерії, стикаючись з екологічними «стресами», зокрема з різними фізико-хімічними впливами, формують складні просторові організації – колонії (*patterns*) як спосіб виживання в несприятливих умовах [1].

Такий спосіб існування бактерій створює серйозні проблеми в медичній практиці. Встановлено, що багато хронічних і персистентних інфекцій обумовлені здатністю бактерій протистояти факторам імунного захисту організму, дії антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів, високій температурі, УФ-опроміненню за рахунок набуття біологічних властивостей, спрямованих на інактивацію механізмів резистентності хазяїна.

Колонії всіх видів бактерій демонструють здатність до клітинного диференціювання і багатоклітинної організації. Ця здатність найбільш очевидно проявляється під час зростання бактерій в їх природних місцях існування, де вони формують різні багатоклітинні структури (біоплівки, бактерійні мати та ін.). Розвиток біоплівкових спільнот – одна зі стратегій виживання бактерій в організмі інфікованого хворого і в навколишньому середовищі. У складі біоплівок клітини бактерій об'єднані складними міжклітинними зв'язками, що дозволяє популяцію біоплівкових бактерій розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. На моделі 14 штамів *Salmonella typhimurium*, наприклад, доведена здатність формування біоплівки у всіх вивчених штамів. Але в даному випадку особливий інтерес

представляють спостереження, що у складі сформованих біоплівки виявлялися як активно метаболізуючі бактерії, так і форми, що не культивуються [1].

Під впливом різних несприятливих факторів може відбуватися часткова або повна втрата ригідної клітинної стінки мікробної клітини, що призводить до формування цілком життєздатних L-форм, які активно розмножуються. Патогенні потенції L-форм бактерій диференціюються залежно від їх здатності реверсувати в бактерійну форму. У нестабільних L-форм патогенні потенції обумовлені структурними функціональними здібностями їх цитоплазматичної мембрани і цитоплазми. Патогенний ефект, викликаний ними, носить тривалий і атипичний характер, подібний з патогенним ефектом, викликаним бактерійною формою. Нестабільні L-форми бактерій, персистуючи в організмі в період ремісії, можуть реверсувати в бактерійну форму з початковим ступенем вірулентності, набуваючи при цьому високої резистентності до антибіотиків та інших агентів, які діють на певні ланки біосинтезу клітинної стінки. Реверсія в бактерійну форму обумовлює генез рецидивів [11].

Відновлення морфологічних варіантів і фізіологічних особливостей початкового виду бактерій залежить від стабільності культур в L-формі. Поряд з культурами, що повністю відновили ознаки первісного штаму, відзначається реверсія з втратою старої або появою нової ознаки.

Характерною особливістю ревертантів з L-форм бактерій є схильність їх до подальшої L-трансформації. Разом з тим, поперемінне існування бактерійних культур в L-формі та бактерійній веде до повної втрати ознак вихідного виду із збереженням факторів патогенності [12].

Викладене свідчить не тільки про патогенетичну значущість збудників у L-формі, а й роль у формуванні атипичних форм бактерій з спадково закріпленими ознаками, що не відповідають початковим видам.

Поняття «соціуму» або «відчуття кворуму» (*Quorum sensing*) означає сприйняття мікробними клітинами змін середовища, які наступають при досягненні культурою порогової чисельності, і реакцію на ці зміни [13].

Розкрито механізми та визначено фактори міжклітинної комунікації, що залежать від щільності популяції. Описані процеси перебігають лише при досить високій щільності популяції і прояви їх можуть бути найрізноманітнішими.

Відомо, що мікроорганізми гнучко адаптуються до мінливих умов зовнішнього середовища. В одних випадках – за рахунок здатності включати спеціальні генетичні програми переживання в несприятливих умовах шляхом утворення спеціалізованих структур (спори, цисти). В інших же, залишаючись вегетатив-

ними клітинами із зниженою метаболічною активністю, переходять в особливий VBNC (*viable but not cultivated*) стан – життєздатний, але який не культивується. На жаль, існування таких форм обговорюється, але залишається за рамками загальноприйнятих методів дослідження. Висіви на щільні і рідкі поживні середовища не дозволяють їх виявити. Однак доведена можливість реверсії таких бактерій в нормальні культивовані клітини (холерний вібріон, кампілобактерії, сальмонели та ін.) [14].

Форми патогенних бактерій, які не культивуються, сильно відрізняються за морфологічними і біохімічними властивостями. Існуванням таких форм, які перебувають у спокої, можна пояснити періодично виникаючі рецидиви хвороби у практично вилікуваних хворих.

Доведено, що, наприклад, *M. tuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* в тканинах утворюють нетипові кокоподібні форми. Передбачається, що вони утворюються у відповідь на вплив лікарських препаратів і, мабуть, є спочиваючими клітинами, стійкими до дії антибіотиків. Можливо, форми бактерій можуть бути активовані якимись специфічними факторами, роль яких, ймовірно, можуть виконувати цитокіни хазяїна. Так, ріст клітин *M. tuberculosis* і *M. avium* усередині макрофагів значно прискорювався у присутності епідермального ростового фактору. Це дозволяє вважати, що специфічні бактерійні цитокіни відіграють істотну роль як в утворенні форм, які перебувають у спокої, так і їх відновленні на активні клітини, які діляться [14].

Таким чином, як утворення біоплівки, так і перехід в некультурабельний стан, L-форми або інші зміни для бактерій є стратегічними процесами, необхідними для підтримки життєздатності патогенів та захисту їх від небажаних факторів зовнішнього середовища. Такий спосіб існування бактерій по суті є однією з причин хронізації інфекційного процесу.

Від своєрідності структури, генетичної інформації і зростання конкретних мікроорганізмів залежить кінцевий результат лікування бактерійних інфекційних захворювань. Зумовлено це тим, що бактерії використовують реакції кворум-сенсингу як один з механізмів резистентності до антибактерійних препаратів, імунітету, синтезу факторів вірулентності і т. ін. Тому, з точки зору впливу на інфекційний процес змінених атипичних мікробних агентів, слід зазначити такі явища:

- стимуляція росту мікроорганізмів;
- кон'югація з перенесенням плазмід у споріднених видів;
- синтез екзоферментів та інших факторів вірулентності;

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- підвищення стійкості бактерій до антибактерійних препаратів.

Вивчення механізмів таких реакцій відкриває нові можливості для запобігання і лікування хвороб, викликаних атипovими мікробними агентами, а також дозволяє по іншому поглянути на складний комплекс міжвидових бактерійних взаємодій у природних місцях існування бактерій. З одного боку, це особливості організму хворого, з іншого – своєрідність біологічних властивостей збудників.

Таким чином, зміна структури інфекційної патології ряду захворювань відображає високі адаптаційні здатності патогенів щодо своїх хазяїв. Про це свідчить збільшення числа хворих з атипovими формами інфекції, хронізації та персистенції інфекційного процесу.

Накопичені за останні десятиліття факти свідчать про те, що раціональна терапія, діагностика інфекційних захворювань не можуть надалі вдосконалюватися без урахування існування збудника в стійкій до дії антибактерійних препаратів формі, не доступній для звичайної лабораторної діагностики, тривало персистуючих в організмі хворого.

Тому використання інфектологічного підходу в системі «паразит-хазяїн» відкриває перспективи в плані з'ясування патологічної значущості персистентного потенціалу мікроорганізмів з атипovими властивостями, що забезпечує їх стійкість до різних механізмів антиінфекційного захисту.

Висновок

Зміна структури ряду інфекційних захворювань у бік збільшення питомої ваги хворих з атипovим перебігом інфекції, хронізацією та персистенцією інфекційного процесу відображає високі адаптаційні здатності патогенів щодо своїх хазяїв і вимагає нових підходів до їх діагностики, лікування та профілактики.

Література

1. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / [Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова и др.] // Журн. микробиол. – 2006. – № 4 – С. 38-42.
2. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 365 с.
3. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен / О.В. Бухарин // Вестник Московского ун-та, сер. 16, Биология. – 2008. – С. 1-6.

4. Casadevall A. Host-pathogen interactions: the basic concepts of microbial commensalisms, colonization, infection and disease / A. Casadevall, L. Pirofski // Infection and Immunity. – 2000. – Vol. 68. – P. 6511-6518.

5. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика / О.В. Бухарин // Журн. микробиол. – 2006. – № 4. – С. 4-7.

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

7. Валышев А.В. Факторы персистенции энтеробактерий и влияние на них пробиотиков при дисбактериозе кишечника: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Валышев. – Оренбург, 1997. – 18 с.

8. Bogdan C. How do protozoan parasites survive inside macrophages? / C. Bogdan, M. Rollinghoff // Parasitol. Today. – 1999. – Vol. 15. – P. 22-28.

9. Medina E. Intracellular survival of *Streptococcus pyogenes* in polymorphonuclear cells results in increased bacterial virulence / E. Medina, M. Rohde, G.S. Chhatwals // Infection and Immunity. – 2003. – Vol. 71. – P. 5376-5380.

10. Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Микробиология. – 2000. – Т. 69, № 3. – С. 309-327.

11. Тимаков В.Д. Измененные формы микроорганизмов в патологии человека / В.Д. Тимаков, В.С. Левашов // Сов. медицина. – 1972. – № 4. – С. 3-6.

12. Тимаков В.Д. Л-формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae* в патологии / В.Д. Тимаков, Г.Я. Каган. – М.: Медицина, 1973. – 350 с.

13. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В.Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 10. – С. 32-39.

14. Романова Ю.М. Цитокины – возможные активные факторы роста патогенных бактерий / Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург // Вестник РАМУ, 2000. – т. 1. – С. 13-17.

MICROBIAL FACTOR IN THE PROBLEM OF CHRONIC AND PERSISTENT INFECTIOUS PROCESS

O.V. Morozova

SUMMARY. In these article presents modern concepts on the mechanism of chronic and persistentnyy infectious process and the role of various adaptation structural-functional changes of agents, providing them resistance to the protective mechanisms of the host and the antibacterial drugs.

Key words: *infectious process, becomes chronic, persistentny.*

Отримано 2.08.2013 р.