

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

© Панченко Л.О., Кириченко І.І., Кандзюба С.І., 2008  
УДК [579.887+578.27]:616-092

Л.О. Панченко, І.І. Кириченко, С.І. Кандзюба

# ПРОБЛЕМНІПИТАННЯПЕРСИСТУЮЧИХЗМІШАНИХ МІКОПЛАЗМО-ГЕРПЕСВІРУСНИХІНФЕКЦІЙУЛЮДИНИ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків

*Розглянута проблема етіології та патогенезу змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини на клітинному та організменому рівнях взаємодії.*

**Ключові слова:** мікоплазмоз, герпесвірусна інфекція, змішана мікоплазмо-герпесвірусна інфекція.

У структурі інфекційної патології людини значну частину складають змішані захворювання, які спричинюють різні мікробні асоціації [1-6]. Збудниками змішаних інфекцій є патогенні мікроорганізми, котрі належать до однієї або різних таксономічних груп. Взаємодіючи один з одним в організмі хазяїна, вони можуть суттєво змінювати свої патогенні властивості і, внаслідок цього, впливати на патогенез інфекційного процесу. Це може модифікувати на клінічні прояви хвороби і обумовлювати її поліморфізм, що значно ускладнює і робить не завжди ефективною клініко-лабораторну діагностику.

У зв'язку з цим, клінічна картина асоційованих інфекцій в теперішній час не розглядається як проста сума симптомів, котра характерна для складових її моно-інфекцій, а як хвороба зі своїми особливостями і, як правило, з тяжчим перебігом, часто з розвитком різного роду ускладнень і навіть летальних вислідів [7].

З урахуванням цих факторів, захворювання, які викликаються асоціацією збудників інфекцій, більшість дослідників розглядають як якісно нову форму інфекційного процесу, яка потребує особливих, нестандартних підходів до вирішення цієї проблеми [1, 7, 8].

У вітчизняній і зарубіжній літературі відомостей про частоту й особливості клінічних проявів змішаних інфекцій, а також механізми взаємодії між собою збудників вкрай мало [1, 2, 9].

В поодиноких роботах, які пов'язані з вивченням процесів впливу мікробів один на одного і асоціацій мікробів на організм хазяїна, звичайно дискутувалися тільки деякі аспекти такої взаємодії

на різних рівнях і при різноманітних умовах: *in vitro* на рівні окремих клітин у перещеплюваних лініях клітинних культур та *in vivo* – на експериментальних лабораторних тваринах. Так, у дослідженнях І.В. Раковської (1990) розглядалася проблема мікоплазмо-вірусних інфекцій на клітинному рівні взаємодії (в умовах *in vitro*), що дозволило в подальшому перейти до досліджень з вивчення взаємодії мікоплазм і вірусних агентів на рівні організму. Як модель такого дослідження автором був вибраний вірусний лейкомогенез у мишей тому, що в різних матеріалах від хворих на лейкоз та інші неопластичні процеси людей і тварин часто були знайдені мікоплазми. Об'єктами досліджень були *Mycoplasma pneumoniae*, віруси грипу А, В, С і парагрипу Сендай. На думку автора, вивчення асоціативних взаємовідносин мікоплазм і вірусів є вкрай важливим для об'єктивної оцінки значення мікоплазм при численних етіологічно різних патологічних процесах.

Відомо, що глікопротеїди респіраторних вірусів адсорбуються на сіалоглікопротеїдних рецепторах клітин респіраторного епітелію. На цих рецепторах також може здійснюватися адсорбція білкового компонента, який знаходиться в мембрані мікоплазм (білок P1 у *Mycoplasma pneumoniae*). При змішаній інфекції здійснюється адсорбція вірусів на мембрані мікоплазм і їх пряма взаємодія за допомогою специфічних рецепторів, що веде до змін як властивостей мікоплазм, так і вірусів, часто при цьому в напрямку збільшення їх патогенності [10].

Таким чином, одним із важливих підсумків досліджень з вивчення асоціативних мікоплазмо-вірусних захворювань можна розглядати встановлення факту взаємодії між еволюційно різними патогенами – мікоплазмами і вірусами [1]. Це дало початок вивченню особливостей взаємодії на клітинному рівні й рівні всього організму мікробних асоціацій, до складу яких входять представники родин *Mycoplasmataceae* і деякі широко

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

розповсюджені віруси, в тому числі й віруси родини *Herpesviridae*. Однак досі немає робіт, пов'язаних зі встановленням особливостей етіопатогенезу змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини. У той же час, ще в кінці 20-го століття вітчизняними дослідниками була проведена робота з вивчення ролі мікоплазмо-герпесвірусних асоціацій у розвитку тяжких захворювань великої рогатої худоби (ВРХ).

У роботах П.П. Фукс були проаналізовані у тварин біоценотичні аспекти взаємодії вірусу інфекційного ринотрахеїту і мікоплазм ВРХ. Метою цих досліджень було наукове обґрунтування доцільності розробки нових, більш ефективних засобів і методів комплексної діагностики широко розповсюджених мікоплазмо-вірусних інфекцій ВРХ [2, 3].

У результаті досліджень було показано, що при генітальній і респіраторній патології ВРХ мікоплазмоз часто перебігає разом з вірусними інфекціями. В більшості досліджених господарств, етіологічна структура збудників у такій асоціації була представлена інфекційним ринотрахеїтом – пустульозним вульвовагінітом (ІРТ-ІПВ – 100 %) і мікоплазмами ВРХ (*M. bovis* – 92,8 %; *M. bovirhinis* – 50,8 %).

У цих дослідженнях було показано формування (адсорбція на мікоплазмах вірусу ІРТ-ІПВ) і важливе значення такого біоценотичного комплексу в патогенезі асоціативних захворювань ВРХ, а також зберігання вірусу герпесу в організмі тварини.

В роботі С.Л. Рибалко (1991) показана суттєва роль вірусно-бактерійних асоціацій у механізмах персистенції вірусів грипу. Проведені дослідження поглибили уяву про пролонгацію персистенції вірусів і триваліше їх виживання в природному середовищі [9].

В історичному аспекті початкові знання щодо особливостей змішаних мікоплазмо-вірусних інфекцій були отримані в умовах *in vitro* в період інтенсивного використання у вірусологічній практиці методу клітинних культур з метою ізоляції вірусних агентів від хворих людей і тварин. Однак пізніше стало відомо, що найбільшим недоліком клітинних культур була їх контамінація мікоплазмами людського або тваринного походження. Внаслідок цього у той період часу майже всі ізольовані штами вірусів і вірусні препарати були забруднені мікоплазмами [11-14].

В усіх опублікованих роботах раннього і пізнішого періодів вивчення було показано, що найбільш поширену контамінацію перещеплюва-

них клітинних ліній (до 60-90 % випадків) склали мікоплазми класу *Mollicutes*, головним чином мікоплазми і ахолеплазми. У первинних клітинних культурах ці мікоплазми виявляли значно рідше [11]. У 80-90-ті роки 20-го століття, тобто в більш ранні строки досліджень з встановлення рівня забруднення мікоплазмами клітинних культур, не було ще можливості проведення таких робіт через відсутність методів їх спеціальної індикації.

Внаслідок того, що мікоплазми не дають чітких цитопатичних змін, контамінація ними клітинних культур довгий час залишалася непомітною. Однак вже тоді було встановлено, що до 25 % загального білка і до 15 % ДНК у культурі інфікованих клітин були мікоплазменого походження. Ці дані підтверджують суттєвий вплив мікоплазм на метаболізм клітин хазяїна, в яких вони викликають порушення білкового і нуклеїнового обміну [11].

Наведені обставини в наступному фактично були основною причиною численних досліджень з встановлення характеру взаємодії мікоплазм і деяких вірусів у культурі клітин і стали надзвичайно важливим етапом у вивченні бактерійно-вірусної асоціації на клітинному рівні й розробці різних методів деконтамінації інфікованих клітин від мікоплазм [13, 15-17].

Продовження досліджень з вивчення асоціативних взаємовідносин між мікоплазмами і вірусами вкрай важливі тому, що дає можливість об'єктивно оцінити їх роль в етіопатогенезі персистуючих змішаних інфекцій на підставі нових сучасних методичних розробок.

Особливого значення набуває питання про ступінь впливу на патогенез персистуючих змішаних захворювань, які викликані біоценотичним комплексом *Mycoplasma hominis* або *Mycoplasma pneumoniae* і *Herpes simplex virus*. Обидва мікроорганізми широко розповсюджені в природі (убіквітарні паразити) і мають багато притаманних їм спільних рис:

- цитопаразитизм з ураженням багатьох органів і систем організму й розвитком широкого спектру клінічних проявів – від латентних, субклінічних до тяжких маніфестних форм захворювань;

- здатність до шеддингу – безсимптомного виділення мікробів у довкілля, що обумовлює широке інфікування населення;

- персистуючий характер існування з часто довічним перебуванням збудника в інфікованому організмі хазяїна;

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

- розвиток імунодефіцитів внаслідок спроможності інфікування клітин імунної системи організму та ін.

Для встановлення ролі вищезазначених чинників обох мікроорганізмів у патогенезі моно- та мікст-мікоплазمو-герпесвірусних захворювань у людини необхідним, з урахуванням мембранного паразитизму мікоплазм і цитоплазматичного та внутрішньогеномного паразитизму герпесвірусів, є пошук принципово нових підходів до вивчення біологічних особливостей кожного зі збудників та встановлення їх епідеміологічної та соціальної значущості. Особлива увага повинна бути приділена розробці діагностики мікст-захворювань, які спричиняються представниками мікробів різних таксономічних груп, у тому числі ще недостатньо вивчених асоціацій мікоплазмо-герпесвірусної природи.

Вирішенню деяких викладених вище питань присвячені наші дослідження, які відображені в ряді робіт [18, 19]. До числа найбільш важливих питань сьогодення входить розв'язання таких ще не до кінця з'ясованих принципових питань, які стосуються латенції і персистенції мікробно-вірусних асоціацій.

Щодо герпесвірусів людини 1-го і 2-го типів вже є окремі зрушення в розумінні молекулярних механізмів, які лежать в основі еволюційно сформованого встановлення, підтримки і реактивації латентного вірусу. Вони визначаються взаємодією між клітинними і вірусними факторами, які пригнічують або активізують вірусні геноми. Важлива роль при цьому належить, безумовно, й імунній системі хазяїна.

Згідно із сучасною концепцією, латентна інфекція характеризується циркуляцією патогенного агента в організмі або без вироблення інфекційних часток, або з репродукцією і виділенням збудника в навколишнє середовище [20-22]. Це сприяє зберіганню збудника як біологічного виду, а також підтримує безперервність інфекційного та епідемічного процесу. Але феномен безсимптомного виділення (shedding) герпесвірусів, якому нині відводиться головна роль у розповсюдженні герпесвірусних інфекцій, ще далекий до повного вирішення і потребує подальших досліджень [23].

Не меншого значення набуває активізація досліджень з розкриття механізмів патогенезу змішаних персистуючих інфекцій. Як відомо, персистенція збудника – це еволюційно сформований тип взаємовідносин мікроорганізму і макроорганізму в інфікованій системі. Як загальнобіо-

логічний феномен, персистенція характерна не тільки для вірусних, але й для багатьох бактерійних збудників. Однак робіт у цьому напрямку нині ще мало і вони не повною мірою вичерпують всю багатогранність і складність проблеми персистенції збудників і викликаних ними персистуючих інфекцій різної етіології [21, 24, 25].

Невпинний прогрес науки дозволяє сподіватись на подальший всебічний розвиток досліджень, які спрямовані на вирішення порушених в цьому огляді проблемних питань.

### Література

1. Раковская И.В. Проблема микоплазمو-вирусных инфекций: Автореф. дисс. ... д.м.н. – Л., 1990. – 51 с.
2. Фукс П.П. Биоценологические аспекты взаимодействия вируса инфекционного ринотрахеита и микоплазм крупного рогатого скота // Ветеринарная медицина: экономические, социальные и экологические проблемы: Тез. докл. респуб. конф. (Харьков, 20-22.11.1990 г.). – Харьков, 1990. – С. 49.
3. Фукс П.П. Вирусно-микоплазменная патология генитальных и респираторных органов крупного рогатого скота (этиология, патогенез, диагностика): Автореф. дисс. ... д.в.н. – Казань, 1991. – 34 с.
4. Панасюк Е.Л., Матяш В.И., Токунова Т.Л. Смешанные вирусно-бактериальные инфекции: особенности клиники, лечения // Сучасні інфекції. – 2007. – №2. – С. 44-50.
5. Гудима И.А., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Сучков И.Ю. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей // Журн. микробиол. – 2001. – №5. – С. 16-19.
6. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология: – М.: Медицина, 1995. – 288 с.
7. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 2. – С. 33-35.
8. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова. – Омск: ОГМА, 2002. – 100 с.
9. Рыбалко С.Л. Вирусно-бактериальные ассоциации в механизмах персистенции вирусов гриппа: Автореф. дисс. ... д. мед. н. – Киев, 1991. – 40 с.
10. Каган Г.Я., Постникова З.А., Раковская И.В. и др. Значение смешанной микоплазмо-вирусной инфекции в вирусном лейкогенезе // Вестн. АМН СССР. – 1976. – № 5. – С. 86-93.
11. Миллер Г.Г., Раковская И.В., Неустроева В.В. и др. Контаминанты клеточных культур // Методы культивирования клеток. – Л.: Наука, 1987. – С. 104-126.
12. Гринберг К.Н., Кухаренко В.И., Ляшко В.Н. и др. Культивирование фибробластов человека для диагностики наследственных болезней // Там же. – Л.: Наука, 1987. – С. 250-265.
13. Стегний Б.Т. Методы индикации микоплазм в клеточных культурах и их деконтаминация // Ветеринария. – Киев, 1992. – В. 67. – С. 56-58.

14. Полянская Г.Г., Ефремова Т.Н., Сакута Г.А. Влияние микоплазменной контаминации клеточной линии легкого эмбриона человека MRC на кариотипическую изменчивость // Цитология. – 2000. – Т. 42, № 2. – С. 190-195.

15. А. с. №1536544. Способ деконтаминации сыворотки крови крупного рогатого скота от микоплазм / Стегний Б.Т., Горенко А.Ф., Якубовский В.Г. / – Опубл. 14.10.1987. – «Для служебного пользования».

16. А. с. №1674564. Способ деконтаминации клеточных культур от микоплазм / Стегний Б.Т., Искин В.Д. / – Опубл. 04.07.1988 – «Для служебного пользования».

17. Стегний Б.Т. Методические рекомендации по индикации, деконтаминации и предотвращению микоплазменной инфекции клеточных культур. – Харьков, 1991. – 19 с.

18. Кандзюба С.И. Изучение динамики митотической активности в культуре клеток VERO при смешанной микоплазмо-герпесвирусной инфекции // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 110-113.

19. Кандзюба С.И. Влияние смешанного микоплазмо-герпесвирусного инфицирования на репродукцию культуры клеток VERO // Там само. – 2008. – Вип. 2. – С. 77-80.

20. Sandstrom E., Whitley E. Genital and orofacial Herpes Simplex virus infections – clinical implications of latency // Herpes. – Recommendations from the IHME Management Strategies Workshop and 3-rd Annual Meeting. – 1995. – P. 1-17.

21. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). – Винница, Изд-во Винницкого мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995. – 233 с.

22. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. – 2001. – Т. 63. – С. 47-51.

23. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Биологические особенности вируса простого герпеса и возможности фармакотерапии // Успехи современной биологии. – 2006. – № 1. – С. 87-96.

24. Фролов А.Ф. Персистенція від факту до узагальнення // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 28-29.

25. Герус Г.Б. Вивчення клітинних механізмів персистенції вірусу Герпес-1 і вдосконалення методів лабораторної діагностики ІРТ-ІПВ великої рогатої худоби // Вісник Білоцерківського державного аграрного Університету. – Біла Церква, 2000. – Вип. 14. – С. 109-113.

### PROBLEMATIC QUESTIONS OF PERSISTING MIXED MYCOPLASMA- HERPESVIRUS INFECTIONS IN HUMAN

L.O. Panchenko, I.I. Kyrychenko, S.I. Kandziuba

*SUMMARY. The problem of etiopathogenesis of the mixed mycoplasma-virus infections in human on cellular and organism levels of interaction is presented.*

**Key words:** mycoplasmosis, herpesvirus-infection, mixed mycoplasma-herpesvirus infection.

© Гнатів В.В., Андрейчин М.А., Ляхович Р.М., Сорока Ю.В., 2008  
УДК 616.36-008.64-022-06:616-001.8-08

## В.В. Гнатів, М.А. Андрейчин, Р.М. Ляхович, Ю.В. Сорока СПОСОБИКОРЕКЦІЇРЕГІОНАРНОЇГІПОКСІЇПРИ ПАТОЛОГІЇШЛУНКАПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На основі огляду літератури і власних досліджень наведено докази пріоритетної ролі гіпоксії в розвитку енергетичного дефіциту та структурних змін при патології органів травного каналу і печінки. За результатами експериментальних і клінічних досліджень, отриманими при лікуванні хворих на стресові та пептичні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки способом ентеральної оксигенації, наведено клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності застосування при важкій формі гепатиту печінки методики безперервного тривалого введення молекулярного кисню у шлу-

нок з об'ємною швидкістю 0,15 мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>. На моделі стресового ураження органів білих щурів отримано позитивний результат від такого лікування, що зумовлено безпосередньою оксигенацією венозної крові портальної системи та ліквідацією кисневої заборгованості паренхіми печінки. Запропоновано застосовувати таку методику в комплексі інтенсивної терапії хворих при патології шлунка і печінки.

**Ключові слова:** Стресові ураження печінки, гіпоксія, кисневе забезпечення, ентеральна оксигенація.