

# МІКРОБІОЛОГІЯ

Том 2

Київ — 2020

*Затверджено вченою радою  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
11 грудня 2018 року*

**Рецензенти:**

д-р біол. наук, проф., акад. НАН України **В. С. Підгорський**  
(інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного),

д-р біол. наук, проф., член-кор. НАН України. **В. О. Іваниця**  
(Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова)

к. б. н., проф. **С. О. Ігнатюш**  
(Львівський національний університет імені Івана Франка)

**Автори:** Сергійчук М. Г. Сківка Л. М., Сергійчук Т. М., Радченко О. С., Степура Л. Г., Сенчило Н. В., Юмина Ю. М., Домбровська І. В., Рудик М. П., Моложава О. С., Позур В. В., Файдюк Ю. В.

**Мікробіологія.** Том 2 : підручник / Сергійчук М. Г., Сківка Л. М., Сергійчук Т. М. та ін. — К. : ФОП Маслаков, 2020. — 348 с.

Підручник є третім виданням (1-е вид. — 2001 р., 2-е вид. — 2003 р.), яке складається з двох томів. Перший том охоплює історичні відомості про розвиток мікробіологічної науки, розділи, що стосуються морфології та будови бактеріальної клітини, метаболізму та закономірностей росту мікроорганізмів, генетики бактерій, систематики прокариотів, екології мікроорганізмів та їх біогеохімічної діяльності, використання мікроорганізмів людиною, а також розділ санітарної мікробіології. Другий том присвячено основним напрямкам медичної мікробіології: механізмам взаємодії мікроорганізмів із макроорганізмом, характеристикі симбіотичної мікробіоти людини, її порушенням та корекції цих порушень, інфекції та інфекційному процесу, протинфекційному імунітету, засобам лікування та профілактики інфекційних захворювань. У третьому виданні в цілому збережено логіку та послідовність викладення матеріалу у попередніх виданнях, проте окремі розділи суттєво доповнені та оновлені з урахуванням сучасних даних у галузі мікробіологічної науки. Розділи, що стосуються медичної мікробіології, у третьому виданні представлено вперше. Підручник призначений для студентів, аспірантів, викладачів та наукових співробітників — мікробіологів, а також спеціалістів суміжних галузей біології, медицини, сільського господарства та біотехнології.

ISBN 978-617-7862-21-4

ISBN 978-617-7862-23-8 (2 том)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ .....	6
<b>РОЗДІЛ 11.</b>	
<b>НОРМОБІОТА ЛЮДИНИ. ДИСБІОЗ. ПРЕПАРАТИ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДИСБІОЗУ</b> (Т. М. Сергійчук, Л. М. Сківка, М. Г. Сергійчук) .....	8
11.1 ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МІКРОБНУ ЕКОЛОГІЮ ЛЮДИНИ .....	8
11.1.1 Особливості існування нормобіоти організму людини у формі біоплівкових угруповань .....	10
11.1.2 Мікробіота основних біотопів організму людини .....	14
11.1.2.1 Мікробіота поверхні шкіри та вуха .....	14
11.1.2.2 Мікробіота кон'юнктиви ока .....	16
11.1.2.3 Мікробіота урогенітального тракту .....	17
11.1.2.4 Мікробіота дихальних шляхів .....	21
11.1.2.5 Мікробіота травного тракту .....	21
Мікробіота ротової порожнини .....	21
Мікробіота стравоходу .....	25
Мікробіота шлунку .....	25
Мікробіота тонкої кишки .....	26
Мікробіота товстої кишки .....	26
11.1.3 Формування кишкової мікробної екосистеми в онтогенезі .....	39
11.1.4 Основні функції нормальної мікробіоти травного тракту .....	42
11.2 МІКРОЕКОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ (ДИСБІОЗ) .....	47
11.3 ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ .....	54
11.3.1 Пробиотики .....	54
11.3.2 Пребиотики .....	60
11.3.3 Синбиотики .....	61
11.3.4 Метабіотики (Біопрепарати метаболічного типу) .....	62
11.3.5 Нутрицевтики .....	62
11.3.6 Продукти функціонального харчування .....	63
Питання для самоконтролю .....	64
<b>РОЗДІЛ 12.</b>	
<b>ІНФЕКЦІЯ ТА ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС (Ю. В. Швець, Н. В. Сенчило) .....</b>	<b>65</b>
12.1 БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТИОЛОГІЇ .....	65
12.1.1 Поняття інфекційного процесу, патогенності, вірулентності .....	65
12.1.2 Особливості інфекційних хвороб .....	69
12.1.3 Фактори патогенності бактерій .....	70
12.1.4 Генетичний контроль патогенності і вірулентності .....	87
12.1.5 Регуляція експресії факторів патогенності у бактерій .....	91
12.1.6 Епідеміологія інфекційного процесу .....	93

12.2 ЗБУДНИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ . . . . .	98
12.2.1 Загальна характеристика бактеріальних антропонозних інфекцій . . . . .	98
Збудник менінгіту . . . . .	98
Збудник гонореї . . . . .	105
Збудник кашлюку . . . . .	108
Збудник дифтерії . . . . .	113
Збудник холери . . . . .	122
Збудники ешеріхіозів . . . . .	128
Збудники дизентерії . . . . .	135
Збудники черевного тифу та паратифу . . . . .	140
Збудник сифілісу . . . . .	147
Збудник лепри . . . . .	151
12.2.2 Загальна характеристика бактеріальних зоонозних інфекцій . . . . .	157
Збудники стрептококових інфекцій . . . . .	158
Збудники стафілокової інфекції . . . . .	163
Збудник туберкульозу . . . . .	172
Збудник сибірської виразки . . . . .	182
Збудник лептоспірозу . . . . .	190
Збудник орнітозу . . . . .	193
12.2.3 Загальна характеристика бактеріальних сапронозних захворювань . . . . .	196
Збудник правцю . . . . .	197
Збудник ботулізму . . . . .	204
Збудники легіонельозу . . . . .	211
Питання для самоконтролю . . . . .	214

## РОЗДІЛ 13.

ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ (О. С. Моложава, Л. М. Сківка) . . . . .	215
13.1 МЕХАНІЗМИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ . . . . .	215
13.1.1 Патогени і природний імунітет . . . . .	216
13.1.2 Патогени і адаптивна імунна відповідь . . . . .	218
13.2 ІМУНІТЕТ ДО БАКТЕРІЙ . . . . .	223
13.2.1 Природні фактори стійкості при бактеріальних інфекціях . . . . .	223
13.2.2 Особливості формування адаптивної імунної відповіді при бактеріальних інфекціях . . . . .	224
13.2.3 Бактерійна імуносупресія . . . . .	225
13.3 РОЗПІЗНАВАННЯ МІКРОБНО-АСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПАТЕРНІВ ІМУННОЮ СИСТЕМОЮ . . . . .	229
13.3.1 Молекулярні патерни патогенів, котрі розпізнаються імунною системою . . . . .	229
13.3.2 Характеристика та класифікація патерн-розпізнавальних рецепторів імунної системи . . . . .	231
13.3.3 Експресія ПРР у клітинах і тканинах . . . . .	240

13.4 Наслідки зв'язування ПРР зі специфічними агоністами .....	243
13.5 Механізми уникнення патогенами розпізнавання імунною системою .....	249
Питання для самоконтролю .....	252
<b>РОЗДІЛ 14.</b>	
<b>АНТИБІОТИКИ. ПРЕПАРАТИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЇ</b>	
<i>(І. В. Домбровська, О. С. Моложава, М. П. Рудик, В. В. Позур)</i> .....	253
14.1 АНТИБІОТИКИ .....	253
14.2 ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ .....	281
14.3 ІМУНОМОДУЛЯТОРИ МІКРОБНОГО ПОХОДЖЕННЯ.....	295
14.3.1 Основні напрями застосування імуномодуляторних препаратів та їх класифікація .....	296
14.3.2 Характеристика основних представників мікробних імуномодуляторів, які стимулюють процеси імунітету .....	304
14.3.3 Інфекційні алергени мікробного походження в алерген-специфічній імунотерапії .....	320
14.3.4 Імуносупресорні препарати мікробного походження.....	323
14.3.5 Використання мікробних імуномодуляторів у протипухлинній терапії .....	330
Питання для самоконтролю .....	336
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА .....	338
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК .....	341

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АГ — антигени  
АКДС (АКДП) — адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина  
АПК — антиген-презентувальні клітини  
АСІТ — алерген-специфічна імунотерапія  
АТ — антитіла  
АТФ — Аденозинтрифосфат  
ВЛІ — внутрішньолікарняні інфекції  
ГКІ — гостра кишкова інфекція  
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор  
ГСТ (ГЗТ) — гіперчутливість сповільненого (загальмованого) типу  
ДК — дендритні клітини  
ЕАгКП — ентероагрегативні (ентероадгезивні) кишкові палички  
ЕГКП — ентєрогеморагічні кишкові палички  
ЕІКП — ентероінвазивні кишкові палички  
ЕПКП — ентеропатогенні кишкові палички  
ЕТКП — ентеротоксигенні кишкові палички  
ІЛ — інтерлейкін  
ІФА — імуноферментний аналіз  
ІФН — інтерферон  
КЛЖК — коротколанцюгові жирні кислоти  
КУО — колонію утворююча одиниця  
ЛПС — ліпополісахарид  
ЛТК — ліпoteйхоєві кислоти  
МДП — мураміддипептид  
МЗБ — манозозв'язувальний білок  
МЗЛ (МВЛ) — манозозв'язувальний лектин (mannan-binding lectin)  
МПА — м'ясо-пептонний агар  
МПБ — м'ясо-пептонний бульйон  
МХП — моноцитарний хемотаксичний протеїн  
ПАА — пухлино-асоційовані антигени  
ПАМП — патоген-асоційовані молекулярні патерни  
ПГ — пептидоглікан  
ППР — патерн-розпізнавальні рецептори  
ПКК — природні кілерні клітини  
РА — реакція аглютинації  
РЗК — реакція зв'язування компліменту  
РІФ — реакція імунофлюоресценції  
РНГА — реакція непрямой гемаглютинації  
РПГА — реакція пасивної гемаглютинації  
РФК — реактивні форми кисню  
СМП — спинномозкова рідина  
ТНЗА — тимус-незалежні антигени  
ТК — теїхоєві кислоти  
ТПР (TLR) — тол-подібні рецептори (toll-like receptor)  
ФНП — фактор некрозу пухлин  
ЦІК — циркулюючі імунні комплекси  
ЦНС — центральна нервова система  
ЦПМ — цитоплазматична мембрана  
ЦТЛ — цитотоксичні Т-лімфоцити (клітини-кілери)  
ШКТ — шлунково-кишковий тракт  
АІ — autoinducers (аутоіндуктори)  
АHL — N-acyl homoserine lactones  
BCG — *Bacillus Calmette — Guerin*  
CD — cluster of differentiation, cluster designation (номенклатура диференційованих антигенів лейкоцитів людини)  
CHIPS — Chemotaxis inhibitory protein of *S. aureus*  
CLR — C-lectin-like receptors (рецептори С-лектинового типу)  
CFA — Colonization Factor Antigens (антигени факторів колонізації)  
DLM — Dosis Letalis Minima (мінімальна летальна доза)  
DR — Direct Repeats (прямі повтори)  
EF — фактор набряку  
EPEC — ентеропатогенні *Escherichia coli*  
EPHRA — The European Pharmaceutical Market Research Association (Європейська асоціація досліджень фармацевтичного ринку)  
Hly — гемолізін  
ID — Infectious Dose (інфікуюча доза)  
Iga — імуноглобуліни класу А  
Ipa — invasion plasmide antigen  
Ipa BCD-інвазивні — invasion plasmide antigen (білки інвазини зовнішньої мембрани)  
IS — Insertion Sequences (вставочні послідовності)  
LEE — Locus of enterocyte effacement (острівці патогенності ентеропатогенних ешеріхій)  
LD — Lethal Dose (летальна доза)  
LRR — Leucine-rich repeat  
MAMPs (МАМП) — microbial-associated molecular patterns (мікробо-асоційовані молекулярні патерни)  
MBL (МЗЛ) — mannan-binding lectin (манозозв'язувальний лектин)  
MMR — macrophagal mannose receptor (манозний рецептор макрофагів)  
MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
MUC 2 — муцин 2  
NLR — NOD-like receptors  
NOD — nucleotide-binding oligomerization domain (домен зв'язування нуклеотидів та олігомеризації)  
РА — протективний антиген  
PAMPs (ПАМП) — pathogen-associated molecular patterns (патоген-асоційовані молекулярні патерни)  
PFT — Pore Forming Toxins (токсини що формують пори)  
PI — Pathogenicity Islands (острівці патогенності)  
QS — quorum sensing (міжклітинні комунікації)  
R-тип колоній — (англ. rough — нерівний, зморшкуватий) зморшкуватий тип колоній  
RAS-MEK1/2-ERK1/2 — ретикуло-активаційний системний шлях — мейоз-специфічна серин-треонінова протеїн-кіназа — позаклітинна сигнал-регульована кіназа  
RELM- $\beta$  — резистинподібна молекула

**RIG** — retinoic acid-inducible gene (гени, індуковані ретиноевою кислотою)  
**RLR** — RIG-like receptors  
**R-фактор** — фактор резистентності  
**S-тип колоній** — (англ. *smooth* — гладенький) гладенький тип колоній  
**slg** — секреторні імуноглобуліни  
**Sec** — секреція  
**SLT** — Shiga-like toxin (шигелоподібний токсин)  
**SPI** — Salmonella pathogenicity islands (острівці патогенності сальмонел)

**TIR** — Toll-IL-1 receptor  
**TLR (ТПР)** — toll-like receptors (тол-подібні рецептори)  
**TFF** — кишковий фактор трилисника  
**TSST** — токсин синдрому токсичного шоку  
**T1SS-T9SS** — Type I-IX Secretion System (типи основних систем секреції)  
**TJ** — щільні контакти  
**VPI** — Vibrio pathogenicity islands (острівці патогенності вібріонів)  
**VRE** — vancomycin resistant *Enterococcus*

# РОЗДІЛ 11.

## НОРМОБІОТА ЛЮДИНИ. ДИСБІОЗ. ПРЕПАРАТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ТЕРАПІЇ ДИСБІОЗУ

### 11.1. Загальні уявлення про мікробну екологію людини

У своєму розвитку людина пройшла тривалий етап коєволюції з іншими представниками біосфери, серед яких особливе місце займають мікроорганізми. В процесі еволюції взаємовідносин людини з мікробіотою, що оточує її скрізь і завжди, мікробіота перетворилася на своєрідний життєво важливий метаболічно-регуляторний орган, що складається з величезної кількості мікробних клітин.

Мікроорганізми заселяють всі зовнішні поверхні і порожнини людини (ротова порожнина, стравохід, шлунок, тонка та товста кишки, піхва, шкіра, верхні та нижні дихальні шляхи) (рис. 11.1), де утворюють своєрідну екологічну систему з багатограним розгалуженим механізмом взаємовигідних симбіотичних відносин, спрямованих на підтримку життєздатності обох компонентів даної системи. Таким чином, **мікробна екологічна система людина (нормобіоценоз)** — це складний динамічний комплекс, що сформувався у процесі онто- і філогенезу. Він включає в себе макроорганізм і різні за складом і таксономічною приналежністю асоціації бактерій, вірусів, найпростіших, а також їхні метаболіти, сконцентровані у відносно відкритих біологічних системах організму людини.

Відділи організму людини, заселені мікроорганізмами, називають біотопами. Сукупність мікробних популяцій, які мешкають в одному біотопі, об'єднують під терміном мікробіоценоз.

Діапазон діяльності індигенної мікробіоти охоплює практично всі органи та системи макроорганізму, від травного тракту до імунної та центральної нервової систем.

Загальний рівень мікробних популяцій, які колонізують відносно відкриті системи людини, сягає  $10^{14}$ – $10^{16}$  мікробних клітин і включає 395 філогенетично незалежних груп мікроорганізмів. Більшість філотипів є представниками філумів *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, які складають більш ніж 90 % всіх представників мікробіому кишечника. Також слід зазначити, що біля 80 % нових таксонів, що виявлено молекулярно-генетичними дослідженнями, є некультивованими формами.

Кожен біоценоз, який заселяє окремий, локальний біотоп людини, є системою, що саморегулюється. Біоценози усіх біотопів нерозривно пов'язані між собою, формуючи єдину цілісну систему, і зміна в одному з біоценозів закономірно поширюється на всі інші локуси мікроекологічної системи.

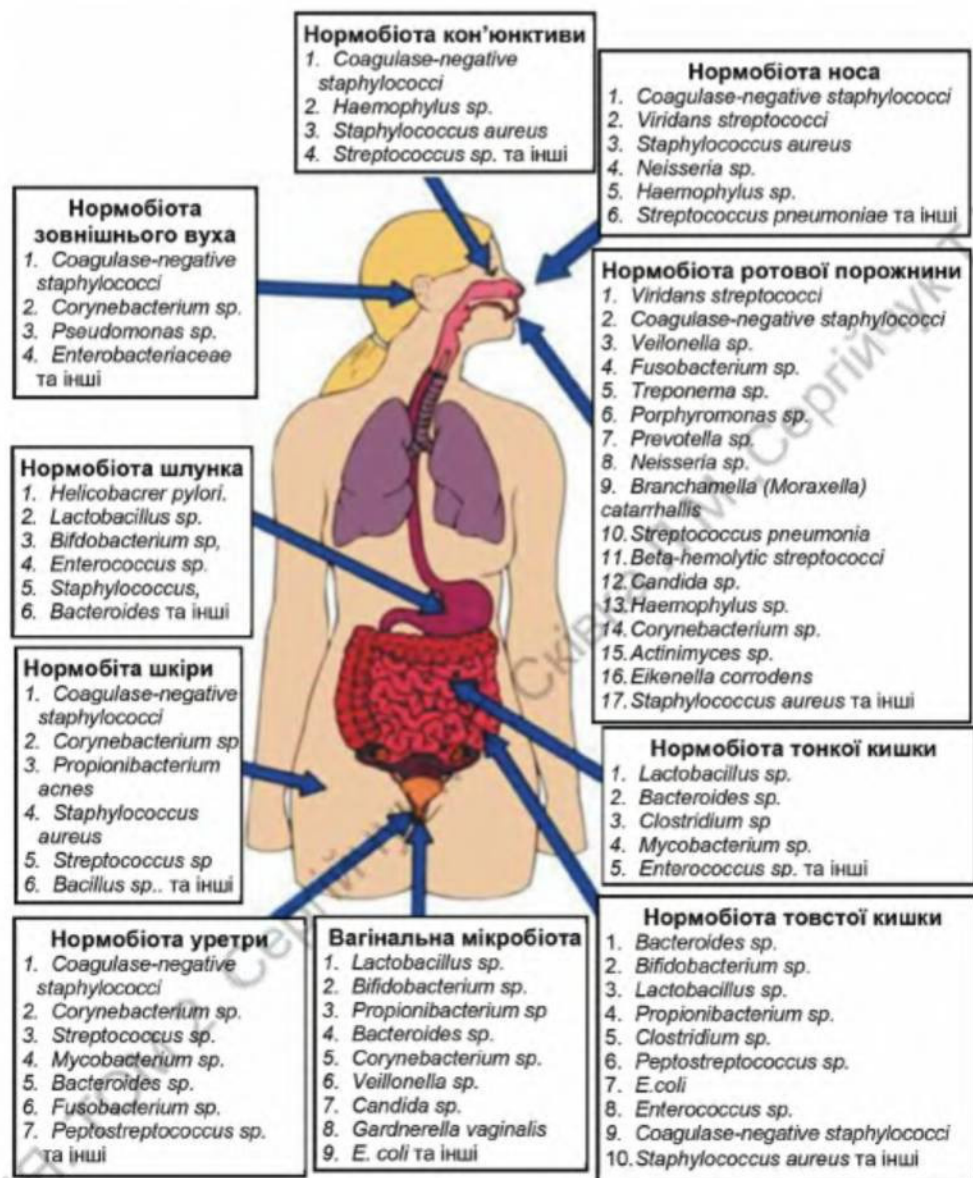


Рис. 11.1. Біотопи людини, заселені мікробіотою  
[\[https://en.ppt-online.org/104793\]](https://en.ppt-online.org/104793)

Біотопи людини (ротова порожнина, стравохід, шлунок, товста та тонка кишка, піхва, носові ходи, шкіра, верхні дихальні шляхи) суттєво розрізняються за локалізацією, різноманітністю клітинного складу та своїми функціями, газовим складом повітряного середовища, спектром ферментів та імунних факторів, продуктів метаболізму та інших біологічно активних речовин, кислотністю середовища, набором екзогенних речовин. Всі ці відмінності неминуче відбиваються на якісних і кількісних характеристиках локальних біоценозів.

### 11.1.1. Особливості існування нормобіоти організму людини у формі біоплівкових угруповань

Приепітеліальні біоплівки — це специфічні цілісні структури, в яких сконцентровано багаточисельні мікробні популяції нормальної мікробіоти, її метаболіти, а також продукти, що синтезуються епітеліоцитами, імунні клітини і молекули імунної системи, ензими, цитокіни тощо. Тобто біоплівку утворено мікробною популяцією та позаклітинним матриксом, який складається переважно з муцину, що синтезується спеціалізованими епітеліоцитами (келихоподібними клітинами), та екзополісахаридів, які продукуються мікробіотою.

Об'єм матриксу, в якому знаходяться мікроорганізми, складає до 80 % всієї біоплівки. Він відіграє дуже суттєву роль у функціонуванні біоплівки. Матрикс (глікокалікс) біоплівки складається із суміші екзополісукридів, білків, нуклеїнових кислот та інших речовин. Матрикс високо гідратований і містить розгалужену сітку каналів, по яких циркулюють поживні речовини, продукти життєдіяльності, ферменти, гази.

Матрикс є тривимірною структурою, яка оточує, закріплює і захищає прикріплені до різних поверхонь мікробні колонії. Пори і канали, що пронизують всю біоплівку, являють собою життєво важливий елемент структури біоплівки, що безпосередньо впливає на її функції, проте механізми їх формування та підтримання залишаються не зовсім зрозумілими.

Муцини матриксу представлені високомолекулярними глікопротеїнами, що мають характерні полімерні, в'язкоригідні і захисні властивості. Даний підклас глікопротеїнів відрізняється суттєвим вмістом вуглеводів (60–85 %) і забезпечує високу в'язкість слизового бар'єру. Муцини на поверхні мають великий негативний заряд і характеризуються здатністю до гідратації. Вони складаються з високополімерної стержневої структури, зв'язаної з чисельними гігроскопічними та гідрофільними бічними ланцюгами олігосахаридів, які відповідальні за формування гелеподібної сітки.

Кишкові муцини синтезуються келихоподібними клітинами епітелію. Ці клітини специфічної форми розташовуються на кишкових війках поодинокі серед каймистих ентероцитів. В тонкій кишці людини келихоподібні клітини складають 9,5 % всіх клітин епітелію. В кишці кількість келихоподібних клітин збільшується в дистальному напрямку. Крім кишечнику, келихоподібні кліти-

ни наявні в слизовій оболонці дихальних шляхів, в кон'юнктиві ока, протоках підшлункової залози, в протоках білявушних, слинних залоз.

Продукція муцину є головною функцією келихоподібних клітин. Вони накопичують гранули муциногену, які переміщуються до країв клітини, сорбують воду та набрякають і перетворюються на муцин. При цьому клітини набувають форму келиха, звуженого біля основи, де знаходиться ядро. Потім набрякла верхня частина руйнується, слиз переходить у просвіт органа, клітина набуває призматичної форми і знову починає накопичувати муциноген. Муцини характеризуються високими гідратаційними властивостями: після взаємодії з водою муцин збільшується у розмірах у 600 разів (рис. 11.2).

Келихоподібні клітини



**Рис. 11.2.** Келихоподібні клітини, що продукують муцин [<http://www.myshared.ru>]

Основні функції муцину наступні:

- зволожує поверхню слизових оболонок і за рахунок цього сприяє просуванню хімусу;
- бере участь у процесі пристінкового травлення;
- запобігає дифузії макромолекул;
- полегшує проходження дисперсних нутрієнтів за рахунок змащування їх частинок;
- підтримує гідратацію епітелію;
- вуглеводні фрагменти муцину слугують селективним поживним субстратом харчування для цукролітичної анаеробної мікробіоти.

На даний момент ідентифіковано 21 ген, що відповідає за синтез різних типів муцинів. Вважають що основним типом є муцин, який позначають як MUC2. Це муцин, що продукується саме в кишечнику. Показано, що MUC2 утворює два шари: внутрішній слизовий шар, який щільно прилягає до епітелію кишки і верхній, не зв'язаний з епітелієм. Внутрішній є щільно упакованим. В ньому відсутні мікроорганізми. Це пояснюють невеликими розмірами пор, які не дозволяють мікробним клітинам проникати в епітелій. Поверхневий муцинів шар є

рихлим та містить велику кількість мікроколоній симбіотичної мікробіоти. Саме він і є матриксом біоплівки. Хімічний склад внутрішнього та поверхневого шарів ідентичний, що говорить про те, що поверхневий утворюється, відділяючись від внутрішнього. Крім MUC 2, до муцинового шару входять інші молекули, що продукуються клітинами Панета, ентероцитами та іншими клітинами. Зокрема, келихоподібні клітини, крім муцину, продукують також дві інші молекули, що виконують захисні функції: кишковий трейфойл-фактор (TFF) і RELM- $\beta$ -білок (резистинподібна молекула). Доведено, що ці дві молекули можуть стабілізувати муцинів полімер і регулювати секрецію муцину. Трейфойл-фактори захищають епітелій і сприяють загоюванню пошкодженої слизової. При підсиленні впливу пошкоджуючого фактору активізується синтез TFF. RELM- $\beta$ -білок експресується епітеліальними клітинами (переважно келихоподібними), як у тонкому так і в товстому кишечнику і, регулює цілісність бар'єру та сприйнятливність до запалення.

Також важливим компонентом матриксу біоплівки є екзогенні поліцукриди, що продукуються мікроорганізмами. Екзополіцукриди мають дуже потужні захисні властивості:

- в несприятливих умовах можуть бути використані як додатковий поживний субстрат;
- мають лікувальну та профілактичну дію. Зокрема — мають протипухлинну активність, сприяють регенерації тканин, мають протизапальні властивості, гасять больовий синдром, знижують наслідки рентгенотерапії та медикаментозного лікування. Вони підвищують неспецифічну імунобіологічну реактивність організму.

За нормальних фізіологічних умов секреція муцину відбувається з постійною швидкістю під впливом сигналів, що надходять від облігатної мікробіоти. При збільшенні в біотопі концентрації патогенних мікроорганізмів секреція муцину пришвидшується. У грамнегативних бактерій сигналами, що сприяють активації синтезу муцину, є ліпополісахарид (ЛПС) і флагелін. Вони запускають шлях активації синтезу муцинів за участі MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase, мітоген-активованих протеїн кіназ).

Товщина різних шарів муцину приблизно однакова і складає 450 мкм.

Тобто муцин біоплівки відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу людини в цілому. Це підтверджено тим, що навіть при захворюваннях не бактеріального походження (ревматоїдні артрити, онкологічна патологія, імунodefіцитні стани, астма тощо) відмічають зміни складу та властивості муцину. Модифікація муцинів не може відбуватись без участі мікробіоти, тому розвиток багатьох серйозних захворювань тісно пов'язаний зі станом приепітеліальної біоплівки.

Товщина біоплівки лише 10–50 мкм, проте в нормі це потужний бар'єр, специфічний мікробний фільтр. Біоплівка також є важливою метаболічною і детоксикаційною системою, що постачає макроорганізми цінними нутрієнтами і біологічно активними сполуками, що руйнують токсини, алергени, мутагени, канцерогени, ксенобіотики та інші небезпечні речовини. За своєю

зnezаражуючою функцією біоплівку порівнюють з печінкою, припускають, що їх детоксикаційний вплив становить 50:50. Принциповою відмінністю є те, що в мікробних екосистемах домінуючими є реакції гідролізу і відновлення, а в печінці — окиснення і синтезу з утворенням водорозчинних продуктів.

Особливу увагу приділяють захисній функції біоплівки, яку розглядають з кількох позицій:

- фізичний бар'єр. Забезпечує резистентність до великих білкових молекул типу лізоциму і комплементу, а також до великих антимікробних пептидів та інших агентів;
- від'ємний потенціал мікробних екзополісахаридів, завдяки якому вони функціонують як іонообмінна смола, що зв'язує інгібітори;
- закономірності розвитку, зокрема повільний ріст, або його відсутність, менші розміри клітин в порівнянні з планктонними, низька проникність мембран. Повільний ріст сприяє активації *Reg-A*-залежного синтезу гуанозин-3', 5'-біпірофосфату (ppGpp), який інгібує анаболічні процеси в бактеріальних клітинах і пригнічує синтез пептидоглікану;
- підвищена продукція ферментів. Продемонстровано для  $\beta$ -лактамази *Pseudomonas aeruginosa*, яка інгібує  $\beta$ -лактамі антибіотики, її продукція підвищується в 32 рази за умов перебування мікроорганізму у складі біоплівки;
- зміни складу білків клітинної стінки. Продемонстровано погане проникнення в біоплівку гіпохлориту і перекису водню, які є важливими продуктами кисневого вибуху фагоцитів, що пояснює стійкість біоплівкових мікроорганізмів до фагоцитозу;
- можливе ініціювання автолізу частини популяції для забезпечення найбільш активної частини популяції поживними речовинами. Для бактеріальних клітин академіком Скулачевим запропоновано термін «феноптоз» для розрізнення від апоптозу еукаріотичних клітин. Як бактеріальний альтруїзм розглядають мікробіоту товстої кишки, яка формується, головним чином, за рахунок періодичного скидання біоплівки у просвіт кишки під час ексфоціації епітелію. Порожнинна мікробіота направляє весь свій біологічний потенціал на оптимізацію умов для формування та підтримання «свіжої» біоплівкової мікробіоти, а сама поступово лізується, забезпечуючи мукозну мікробіоту додатковим харчуванням.

Кишковий епітелій утворено з популяції клітин, що швидко оновлюються. Оновлення епітеліальних клітин (клітини Панета, келихоподібні клітини, аргентафінні клітини, ентероцити, М-клітини) відбувається за рахунок диференціювання плюрипотентних тканинних стовбурових клітин, котрі локалізуються в основі крипт. Диференціювання стовбурових елементів і міграція зрілих клітин до війок відбувається впродовж 3–5 діб.

Тісний зв'язок між епітеліальними клітинами забезпечується групою особливих молекул – білків щільних контактів (Tight Junction, TJ), які забезпечують

формування ефективного бар'єру між просвітом кишки і *lamina propria*. Білки щільних контактів формують основний бар'єр для трансклітинного транспорту між епітеліальними клітинами. Ряд патогенних мікроорганізмів, при використанні різних факторів вірулентності, можуть руйнувати білки щільних контактів.

З позиції біоплівкової парадигми, симбіотична мікробіота організму людини є високоорганізованою спільнотою мікроорганізмів, вбудованих у збалансовану за складом та функціями специфічну біоплівку.

## 11.1.2. Мікробіота основних біотопів організму людини

### 11.1.2.1. Мікробіота поверхні шкіри та вуха

Шкірні покриви тіла людини мають свої ділянки, свій рельєф. Шкіра — це потужний фізичний та екологічний бар'єр, який перешкоджає проникненню токсичних речовин та інфекційних агентів у внутрішнє середовище. Зовнішній шар шкіри представлений міцним багатошаровим епітелієм, — епідермісом. Клітини епідермісу шкіри постійно відмирають і оновлюються. На поверхню шкіри виділяються продукти потових та сальних залоз. Всі ці виділення є прекрасним поживним середовищем для мікроорганізмів. Потові залози забезпечують бактерії солями та органічними сполуками, в тому числі азотовмісними. Виділення сальних залоз багаті жирами.

Потових залоз багато (~ 300/см<sup>2</sup>) на ступнях, долонях, під пахвами, і менше (до 100/см<sup>2</sup>) на спині. Мікроорганізми заселяють, головним чином, ділянки шкіри, вкриті волоссям і зволожені потом. Так, під пахвами мешкає — 10<sup>5</sup>–10<sup>6</sup> клітин бактерій на см<sup>2</sup>. На ділянках шкіри, що вкрита волоссям, знаходиться ~ 1,5 · 10<sup>6</sup> кл/см<sup>2</sup>, і лише кілька сотень бактерій живе на 1 см<sup>2</sup> спини.

Склад мікробіоти шкіри певною мірою регулюється її рН. Слабокисла рН шкіри (рН 5) є одним з основних факторів, який робить шкіру не дуже привабливою для заселення бактеріями. Крім того, облігатні представники, такі як *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Pityrosporum ovale*, *Corynebacterium*, продукують специфічні ферменти ліпази та естерази, які розщеплюють тригліцериди на вільні жирні кислоти — це призводить до зниження рН поверхні шкіри і формує таким чином несприятливі умови для патогенних мікроорганізмів доквілля, більшість з яких росте за оптимальних значень рН.

На поверхні шкіри виявляються як аеробна, так і анаеробна мікробіота. Поверхнева мікробіота шкіри, зазвичай, має випадковий характер. Індигенна біота концентрується у більш глибоких шарах, в ділянці устя сально-волоссяних фолікулів, потових і сальних залоз, створюючи скупчення. Не дивлячись на те, що більшість мікроорганізмів шкіри є транзиторними, все ж таки виділяють і постійну (облігатну) мікробіоту, склад якої відрізняється в різних анатомічних зонах в залежності від вмісту кисню, близькості до слизових оболонок, особливостей секреції і навіть одягу людини. Більш густо заселеними є ті ділянки, які

захищені від дії сонячного світла та від висихання: пахви, міжпальцеві проміжки, пахові складки, проміжність. В зонах, де є скупчення сальних залоз (геніталії, зовнішнє вухо), виявляють непатогенних кислотостійких мікобактерій.

Зазвичай на шкірі переважають грампозитивні бактерії: *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*), *Micrococcus*, *Propionibacterium* (*P. acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*), *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*.

Представники роду *Corynebacterium* інколи складають до 70% всієї мікробіоти шкіри. Деякі види утворюють ліпази, які розщеплюють жири (виділення жирових залоз). Стерильний піт не має запаху, запах поту надають продукти метаболізму бактерій і перш за все *Corynebacterium*.

Для шкіри ніг властива наявність великої кількості клітин *Brevibacterium*, які при засвоєнні сірковмісних амінокислот утворюють газ метантиол, який має специфічний запах.

І хоча в окремих ділянках поверхні шкіри людини превалює кілька домінуючих представників, існує так звана «карта» мікробіоти шкіри, на якій можна побачити, що кожній ділянці притаманний свій вид мікроорганізмів (рис. 11.3).

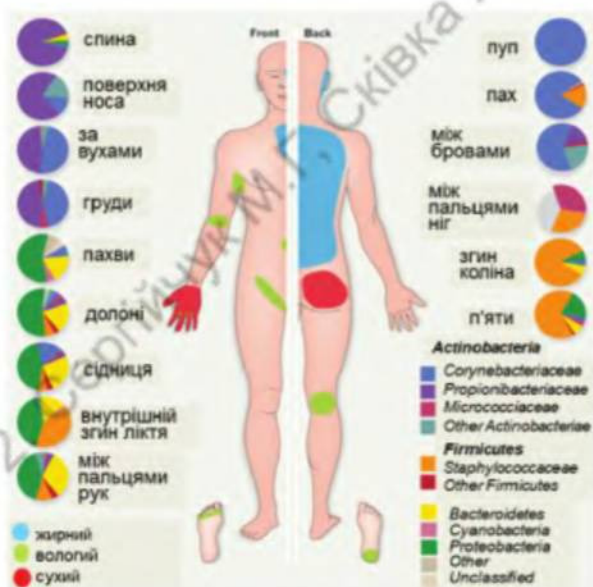


Рис. 11.3. «Карта» мікробіоти поверхні шкіри людини [Bijal Trivedi. Microbiome: The surface brigade // Nature 492. 2012. P. 560]

Шкіру людини постійно контамінують мікроорганізми ґрунту і повітря, серед яких можуть бути й умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми, такі як стафілококи, збудники правцю, газової гангрени, інколи ботулізму. Але у здорової людини нормальна мікробіота шкіри та інші захисні фактори перешкоджають їм викликати інфекційний процес.

Шкірний біоценоз зазнає суттєвих змін з віком людини. У новонародженого поверхневий жировий шар досить щільний, потім він зменшується. Відповідно, з віком знижується щільність нормальної мікробіоти та відсотковий вміст у ній ліпофільних представників роду *Corynebacterium*. Саме коринебактерії із мікроорганізмів шкіри мають найвищу антагоністичну активність. Основними факторами їх антагонізму є ненасичені жирні кислоти, що утворюються при розщепленні шкірного жиру, та інші антибактеріальні метаболіти.

У похилому віці вони знижені, оскільки зменшена секреція ліпідів і концентрація бактерій-антагоністів роду коринебактерій.

Багатьма дослідженнями показана залежність стану шкірного біоценозу від мікроекології кишкового біоплату. Показано, що у новонароджених з алергічними проявами шкіри, пацієнтів з вульгарними вуграми, хворих на себорейний дерматит виникають глибокі зміни у складі кишкової мікробіоти.

Особливістю мікробіоти вуха є те, що у внутрішньому та середньому вусі в нормі мікроорганізмів не повинно бути, оскільки вушна сірка має бактерицидні властивості. Проте вони можуть проникати у середнє вухо через євстахієву трубу з глотки. У зовнішньому слуховому проході часто виявляється факультативна мікробіота шкіри, яка включає непатогенні стафілококи та коринебактерії; рідше зустрічаються бактерії роду *Pseudomonas*, дріжджеподібні гриби роду *Candida*, цвільові гриби (*Aspergillus* та ін.), які за певних умов можуть бути збудниками патологічних процесів.

### 11.1.2.2. Мікробіота кон'юнктиви ока

Кон'юнктива ока представлена незначною кількістю мікроорганізмів. В той же час постійний безпосередній контакт кон'юнктивального мішка з оточуючим середовищем і через слъозно-носовий канал зі слизовою оболонкою носа дає можливість постійно потрапляти досить широкому колу мікроорганізмів. До нормальних представників кон'юнктиви ока відносять дифтероїди, нейсерії і грамнегативні бактерії, переважно роду *Moraxella*. Нерідко виявляють стафілококи, стрептококи, мікоплазми, які при послабленні захисних функцій організму можуть бути причиною інфекції. У значного відсотка людей (~ 47 %) мікробіота кон'юнктиви повністю відсутня.

На кількість та склад кон'юнктивальної мікробіоти суттєвий вплив здійснює слъозова рідина, в якій міститься лізоцим, лактоферин, секреторні імуноглобуліни та інші активні речовини, що мають антибактеріальну активність. Нормальна мікробіота, в свою чергу, пригнічує розмноження представників інших родів за рахунок більш високого біологічного потенціалу (коротка lag-фаза, висока швидкість розмноження), конкуренція за джерело поживних речовин, зміна рН на менш сприятливий для росту інших бактерій, продукування біологічно активних речовин (перекису водню, молочної кислоти тощо). Склад мікробіоти

кон'юнктиви і її розмноження контролюється перш за все самим організмом за рахунок механічних (десквамація епітелію, змивання сльозою, мигання), хімічних (рН скерету, протеолітичні ферменти сльози), біологічних (компоненти неспецифічного імунного захисту, імуноглобуліни) факторів.

Видовий склад кон'юнктиви схильний до коливань у однієї й тієї самої особи протягом життя, а в популяції людини — від десятиліття до десятиліття. На ці зміни впливають такі фактори, як: кліматичні умови, географічне місце проживання, стать, вік, соціально-побутові умови, характер трудової діяльності, гормональний фон, вживання лікарських препаратів тощо.

### 11.1.2.3. Мікробіота урогенітального тракту

Нирки, сечові канали і сеча у сечовому міхурі у нормі стерильні. На зовнішніх статевих органах локалізуються мікобактерії (*Mycobacterium smegmatis*), коринебактерії, мікоплазми та стафілококи.

Вагінальний біоценоз містить близько 10% мікробіоти організму жінки та грає провідну роль у підтримці її здоров'я.

Мікробіота вагіни та вульви значною мірою залежить від гормонального статусу організму. Піхва вкрита багат шаровим пласким епітелієм, що не роговіє, який зазнає циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів. Естрогенні гормони сприяють насиченню циліндричного епітелію глікогеном, який утилізується вагінальними біоваріантами цукролітичних бактерій групи *Doderlein* (лактобацили, біфідобактерії, пропіоновокислі бактерії). З розвитком цих мікроорганізмів утворюється значна кількість молочної кислоти. Кисле середовище з рН 4,0–5,0 перешкоджає колонізації біотопу кислоточутливими мікроорганізмами. Основне місце у вагінальному біоценозі займають молочно-кислі бактерії (97% від загальної кількості). Частка інших представників у нормі не перевищує 3–4% (табл. 11.1).

На першому місці за кількісним вмістом у піхвовому біоценозі знаходяться представники роду *Lactobacillus* (*L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*). Зазвичай у піхві здорової жінки одночасно присутні декілька видів лактобацил, що сприяє розширенню спектра захисних біологічних властивостей. Крім того, у жінок лактобацили є домінуючою групою не лише піхви, а й уретри, що зберігає нижні відділи від колонізації умовно патогенними мікроорганізмами.

До корисних властивостей вагінальних лактобацил можна віднести здатність ферментувати глікоген із накопиченням коротколанцюгових жирних кислот, синтезувати перекис водню, лізоцим, бактеріюцини, стимуляцію місцевого імунітету.

Наступним представником за кількісним вмістом та корисними характеристиками є представники роду *Bifidobacterium*. Їх концентрація у піхвовому

біоценозі досягає  $10^7$  КУО/см<sup>3</sup>. Під час вагітності, а особливо у передпологовий період їх концентрація зростає. Найчастіше у вагінальній екосистемі виявляються види *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Вони так само, як і лактобацили, здатні зброджувати глікоген з утворенням коротколанцюгових жирних кислот, адгезуватись до епітелію, синтезувати антимікробні метаболіти, стимулювати місцевий імунітет.

Таблиця 11.1.

**Склад нормальної мікробіоти вагінального біотопу**

Група мікроорганізмів	Кількість клітин у 1 мл секрету
<b>Анаеробна мікробіота</b>	
<i>Lactobacillus</i>	$10^8-10^9$
<i>Bifidobacterium</i>	$10^5-10^7$
<i>Propionibacterium</i>	$10^4-10^6$
<i>Eubacterium</i>	Не більше $10^3$
<i>Clostridium</i>	Не більше $10^3$
<i>Bacteroides</i>	Не більше $10^3$
<i>Peptococcus</i>	Не більше $10^3$
<i>Peptostreptococcus</i>	$10^3-10^4$
<i>Veillonella</i>	Не більше $10^3$
<i>Mobiluncus</i>	Не більше $10^3$
<b>Аеробна та факультативно-анаеробна мікробіота</b>	
<i>Corynebacterium</i>	Не більше $10^3$
<i>Staphylococcus</i>	$10^3-10^4$
<i>Streptococcus</i>	$10^4-10^5$
<i>Escherichia</i>	$10^3-10^4$
<i>Klebsiella</i>	Не більше $10^3$
<i>Gardnerella</i>	Не більше $10^6$
<i>Mycoplasma</i>	Не більше $10^3$

Третім представником групи *Doderlein* на даний момент прийнято вважати види роду *Propionibacterium*. Вони активно зброджують глікоген з утворенням пропіонової та оцтової кислоти, що ефективно пригнічує ріст потенційних патогенів, в тому числі збудників мікозів. Серед пропіонібактерій є штами, які володіють антиоксидантною, антимутагенною, антиканцерогенною, імуностимулювальною та вітаміносинтезуючою активністю.

Крім облігатної мікробіоти, у складі піхвового біоценозу завжди містяться факультативні мікроорганізми, популяційний рівень яких у нормі не перевищує

3–4 %, а видовий їх склад набагато різноманітніший ніж облигатних представників (біля 20 видів). Всі представники факультативної мікробіоти є умовно-патогенними і при зниженні активності або кількості бактерій групи *Doderlein*, можуть викликати різні захворювання (табл. 11.2).

Таблиця 11.2.

**Захворювання, що викликаються умовно-патогенними представниками вагінальної мікрофлори**

Мікроорганізми	Захворювання, що вони можуть викликати
<i>Peptostreptococcus, Clostridium</i>	Септичні аборти, трубно-яєчникові абсцеси, ендометрити, післяопераційні інфекційні ускладнення
<i>Mobiluncus</i>	Бактеріальний вагіноз, інфекції шийки матки, передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи.
<i>Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas, Veillonella</i>	Сепсис, післяопераційні та післяпологові інфекційні ускладнення перитоніт, оофорит (запалення яєчників), сальпінгіт (запалення маткової труби), бактеріальний вагіноз
<i>Corynebacterium</i>	Бактеріальний вагіноз
<i>Mycoplasma</i>	Бактеріальний вагіноз, пієлонефрит, сальпінгіт, хоріоамніоніт (запалення плідних оболонок), післяпологові лихоманки, викидні, передчасний розрив плідних оболонок
<i>Staphylococcus</i>	Бактеріальний вагіноз, сепсис, сечостатевої інфекції, синдром токсичного шоку
<i>Enterococcus, Aerococcus, Streptococcus (E. faecium, E. viridans, S. agalactiae та ін.)</i>	Бактеріальний вагіноз, сепсис, перитоніт, пієлонефрит, цистит, уретрит, оофорит, сальпінгіт, хоріоамніоніт, передчасні пологи
<i>Enterobacteriaceae (E. coli, Enterobacter sp., Klebsiella sp., Proteus sp.)</i>	Інфекції сечостатевої системи, післяопераційні інфекційні ускладнення, сепсис, перитоніт, пієлонефрит, хоріоамніоніт, передчасні пологи, бактеріальний вагіноз
<i>Candida</i>	Мікози й вагініт

Формування вагінального біоценозу починається відразу ж після народження. Вже до кінця першої доби стерильна піхва заселяється материнською вагінальною мікробіотою. При цьому поряд з фізіологічними бактеріями групи *Doderlein*, виявляються умовно-патогенні мікроорганізми, концентрація яких залежить від стану мікробної екології матері. Естрогени, які отримані трансплacentарно від матері, індукують синтез глікогену вагінальним епітелієм, який в свою чергу стимулює ріст бактерій групи *Doderlein*.

Проліферація глікогензброджувальних бактерій супроводжується накопиченням коротколанцюгових жирних кислот, призводить до зниження рН

вагінального секрету до 4,4–4,6, що не дає можливості розмножуватись умовно патогенним мікроорганізмам.

Період, коли вагінальна мікробіота новонародженої дівчинки є дуже наближеною до материнської, триває 3–4 тижні.

Через 3–4 тижні материнські естрогени майже повністю зникають з організму дівчинки, концентрація глікогену також знижується, в результаті чого рН піхвового секрету підвищується до нейтрального або слаболужного. Загальна кількість мікроорганізмів значно знижується, і, починаючи з другого місяця життя і до початку пубертатного періоду, мікроорганізми у піхві здорових дівчаток виявляються лише у незначних концентраціях (переважно кокові форми). Тому дівчатка у віці до 12 років найбільше наражаються на ризик побутового зараження інфекціями урогенітального тракту.

З моменту активації функції яєчників, у зв'язку з накопиченням в організмі власних естрогенів, спостерігається потовщення шару вагінального епітелію та збільшення у ньому концентрації глікогену. З цього часу бактерії групи *Doderlein* знову домінують і зберігають своє домінуюче положення протягом всього репродуктивного періоду.

Естроген-залежний механізм регуляції мікробіологічного складу вагінального біотопу призводить також до змін мікробіоти у різні фази менструального циклу. У фазі секреції спостерігається абсолютне домінування бактерій групи *Doderlein*. Під час менструації піхвовий секрет залужується, а концентрація глікогену знижується, зростає кількість факультативної мікробіоти і в цей час найбільш можливе занесення екзогенних інфекцій та прогресування власних.

Найбільш сприятливі умови для підтримки високого рівня активної індигенної мікробіоти спостерігаються під час вагітності. Відбувається естрогенний вибух, в епітелії суттєво підвищується кількість глікогену і відповідно зростає кількість бактерій групи *Doderlein* (особливо третій триместр). Характерно, що рівень біфідобактерій підвищується не тільки у вагінальному біотопі, а й гастроентестинальному тракту, ротовій порожнині, шкірних покривах, особливо в ділянці молочних залоз.

У післяпологовий період, особливо перші 4–5 тижнів, захисні властивості вагінальної мікробної системи мінімальні. Це частково пов'язано з травмуванням пологового каналу, зниженням рівня естрогенів, зменшенням концентрації глікогену та ін. Зазвичай у цей період на тлі зниження концентрації групи *Doderlein* збільшується рівень бактеродів, ешеріхій, ентерококів та інших потенційних патогенів. Такі порушення зумовлюють високий ризик розвитку післяпологових інфекційних ускладнень. У здорових жінок післяпологові мікроекологічні порушення у генітальному тракту мають транзиторий характер і зазвичай відновлюються самостійно до 6-го тижня післяпологового періоду.

Стабільні зміни у піхвовому біотопі настають у постменопаузальному віці. Вікові гормональні та метаболічні перебудови, що відбуваються у цей період, призводять до значних морфологічних, функціональних і біохімічних змін

у генітальному тракті. Піхвове середовище стає нейтральним або слаболужним, знижується концентрація глікогену, створюються несприятливі умови для розвитку представників групи *Doderlein*.

#### 11.1.2.4. Мікробіота дихальних шляхів

Протягом доби доросла людина вдихає близько 12 000–14 000 л повітря, з яким в її організм проникають частинки пилу й адсорбовані на них мікроорганізми. Повітря, яке видихається, містить у 250–500 разів менше мікробних клітин, ніж те, яке вдихається. Основна маса мікроорганізмів затримується на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, де вони зазнають бактерицидного впливу лізоциму та муцину, або при чиханні частина мікроорганізмів знову виділяється в повітря.

У носовій порожнині визначається декілька постійних видів непатогенних стафілококів (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophiticus*), деякі коринебактерії, стрептококи, дифтероїди. Факультативна мікробіота представлена *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, нейсеріями (*Moraxella locunata*), гемоглобінофільними бактеріями (*Haemophilus influenzae*) та ін.

На слизових оболонках носоглотки визначається *Streptococcus mitis*, деякі непатогенні нейсерії та вейлонели. Факультативна мікробіота носоглотки представлена *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* та мікобактеріями.

Потенційно мікроорганізми з носоглотки здатні проникати в легені. Але цілий ряд захисних механізмів запобігає проникненню мікроорганізмів у трахеї, бронхи, легені. По-перше, більшість бактерій прилипає до слизової оболонки носоглотки і не може вільно пересуватись до легень, оскільки вієчкові клітини епітелію, що вистеляють трахею, постійно женуть слиз вгору. По-друге, легені — це місце дуже активного фагоцитозу — механізму, завдяки якому чужорідні клітини захоплюються й інактивуються.

#### 11.1.2.5. Мікробіота травного тракту

##### • Мікробіота ротової порожнини

Коменсалами ротової порожнини є більше 100 видів мікроорганізмів, а в 1 мл слини міститься понад  $10^8$  мікробних клітин. Тут складаються ідеальні умови для розвитку як сапрофітних, так і патогенних чи умовно-патогенних видів (підтримується постійна температура, рН, вологість та інші необхідні для розвитку мікроорганізмів умови). Головну роль у підтримці кількісного і якісного різноманіття мікроорганізмів порожнини рота відіграє слина, вона містить необхідні поживні речовини. Але в той же час, слина виявляє певні антибактеріальні властивості, зумовлені наявністю специфічних секреторних імуноглобулінів та таких ферментів, як птіалін, лізоцим, лактоферин, пероксидаза і нуклеаза.

Основна маса мікроорганізмів ротової порожнини локалізується в зубному нальоті та на спинці язика. Майже 70% об'єму зубного нальоту складають мікроорганізми, в 1 мг його сухої маси визначається біля  $2,5 \times 10^8$  мікробних клітин.

Найтипівішими для ротової порожнини дорослої людини є стрептококи (*Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis*, інколи *S. faecalis*), гемолітичні стрептококи, лактобактерії, вейлонели, сапрофітні нейсерії, бактероїди та коринебактерії.

У ротовій порожнині виявляються гемофільні бактерії (*Haemophilus influenzae*), трепонеми (*Treponema denticola*, *T. macrodentium*, *T. oralis*), дріжджеподібні грибки (*Candida albicans*), актиноміцети, мікоплазми (*Mycoplasma oral*, *M. salivarium*) та ін.

Серед факультативних мешканців порожнини рота виявляють ентеробактерії (представники родів *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*), а також синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*), ендоспороутворювальні бактерії родів *Bacillus*, *Clostridium* та ін.

Захворювання зубів і ясен можуть бути спричинені зміною кількісного та якісного складу представників нормальної мікробіоти, а також недотриманням гігієни ротової порожнини. *Streptococcus mitis*, як один з представників нормобіоти, локалізуючись у щілинах між яснами і поверхнею зуба, може викликати запалення зубної пульпи. *S. salivarius* знаходиться переважно в слині і на спинці язика, продукує в значних кількостях слизоподібні речовини декстранової й леванової природи і може бути причиною карієсу. *S. sanguis* — локалізується в зубному нальоті, продукує слизоподібну речовину декстранової природи і також може бути однією з причин карієсу.

Порожнину рота як екологічну нішу можна розділити на декілька біотопів:

- слизову оболонку порожнини рота;
- протоки слинних залоз і слину;
- язик;
- ясенну рідину і зону ясенного жолобка;
- ротову рідину;
- зубний наліт.

Фізико-хімічні особливості кожного біотопу (рН середовища, в'язкість, температура, наявність органічних сполук і залишків їжі, парціальний тиск газів — забезпечують істотні відмінності в складі мікробіоценозу кожного з перерахованих біотопів).

Слизова оболонка порожнини рота — найбільший за площею і найрізноманітніший за умовами проживання біотоп. На поверхні слизової оболонки вегетує переважно грамнегативна анаеробна і факультативно-анаеробна мікробіота, а також мікроаерофільні представники роду *Streptococcus*.

На епітелії, що покриває тканини ясен, щік і піднебіння, також виявляють облигатних мікроорганізми. Однак через постійне злущування епітеліоцитів (разом з бактеріальними клітинами), їх кількість є меншою.

В під'язиковій ділянці, на внутрішній поверхні щік, в складках і криптах слизової оболонки порожнини рота, зазвичай, переважають облигатно-анаеробні види: представники родів *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, а також *Streptococcus mitis*.

На слизовій оболонці твердого та м'якого піднебіння, піднебінних дужках, мигдаликах у великій кількості виявляють різноманітні представники родів *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus*.

На спинці язика переважають представники родів *Streptococcus* (насамперед *S. mitis*, *S. parasanguinis*, *S. australis* та *S. salivarius*), *Granulicatella* (*G. adiacens*), *Veillonella* (*V. parvula*, *V. dyspar*, *V. atipica*), *Neisseria* (*N. sicca*, *N. sublava*, *N. mucosa*) та бактерії родів *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* та *Prevotella*.

На латеральній поверхні язика домінуючими є *S. mitis*, *S. australis*, *G. adiacens*, *G. hemolysans*, *Veillonella* spp. та *Neisseria* spp.

Ясенна рідина секретується в ділянці ясенного жолобка і практично відразу контамінується мікробіотою слизової оболонки ясен і ротової рідини. У даному біотопі переважають ниткоподібні і звивисті облигатно-анаеробні види бактерій: представники родів *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Actinomyces*, *Treponema* (*Treponema macrodentium*, *T. microdentium*, *T. denticola*, *T. mucosum*) та *Borrelia buccalis*. Також часто присутні представники родів *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Peptococcus*.

Протоки слинних залоз і слина — один з найменш вивчених біотопів порожнини рота. За даними деяких дослідників, через високу бактерицидну активність ферментів, лізоциму, секреторних імуноглобулінів та інших факторів специфічного і неспецифічного захисту слина в протоках залоз здорової людини повинна бути практично стерильною. Інші припускають наявність незначної кількості бактерій, які переважно належать до облигатно-анаеробних видів (*Veillonella* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Ротова рідина являє найважливіший біотоп порожнини рота, оскільки через неї здійснюється взаємодія між іншими частинами мікробіоценозу порожнини рота і реалізуються різні регуляторні впливи з боку макроорганізму. Основою ротової рідини є слина, що секретується з протоків слинних залоз, яка заселяється різноманітною мікробіотою. В ротову рідину постійно надходять мікроорганізми, що розмножуються на слизовій оболонці порожнини рота: у ясенному жолобку, кишнях, складках і в зубній бляшці.

У ротовій рідині в значній кількості містяться представники *Veillonella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* (*M. ovale* і *M. salivarium*).

- Зубний наліт відповідає основним критеріям поняття «біоплівка», а саме:
- формується в умовах рідких плинних середовищ (слина і ясенна рідина);
  - має складну просторову організацію, що включає в себе позаклітинний матрикс і бактеріальні мікроколонії;
  - регулюється складними бактеріальними сигнальними системами

На даний момент в біоплівці зубного нальоту виявлено біля 1500 видів мікроорганізмів. Їх відносять до п'яти домінантних філумів бактерій: *Firmicutes*,

*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* і *Proteobacteria*. Вони складають 80–95 % мікробіоти ротової порожнини. Найчисельнішою групою мікроорганізмів зубного нальоту є бактерії, що належать до філуму *Firmicute*S. Друге місце посідають бактерії, що належать до філуму *Proteobacteria*, далі *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. Серед родів домінуюче положення займає рід *Streptococcus*, який складає більше половини усіх бактерій у біоплівках зубного нальоту. Наступні позиції зайняті бактеріями родів *Veillonella*, *Granulicatella*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Kingella*, *Camphylobacter*, *Gemella*, *Haemophilus* і *Prevotella*.

Процес формування біоплівки на поверхні зубів починається із взаємодії глікопротеїнів слини з поверхнею зуба, причому кислі групи глікопротеїнів поєднуються з іонами кальцію зубної емалі, а основні — взаємодіють з фосфатами гідроксиапатитів. Таким чином утворюється плівка — пелікула. Перші мікробні клітини, що прикріпилися до плівки, колонізують поглиблення на поверхні зуба. Розмножуючись, вони заповнюють всі заглиблення, а потім переходять на гладку поверхню зуба.

Існує як мінімум три фази, що включені у процес розвитку біоплівок. Перша характеризується розподілом по поверхні клітин, що закріпилися. Друга фаза включає в себе збільшення кількості клітин, третя — приєднання до біоплівки, що розвивається, клітин або клітинних угруповань з оточуючого середовища.

Формування біоплівки зубів має просторово-часову модель, за якою усі мікроорганізми поділяються на ранніх (первинних), проміжних і пізніх (вторинних) колонізаторів в залежності від часу, що пройшов від початку формування нальоту.

У перші 4 години після професійної чистки зубів основними колонізаторами поверхні зуба є стрептококи, а також актиноміцети і окремі клітини *Haemophilus spp.* Кількість *Streptococcus oralis* і *S. sanguis* протягом перших 8 годин становить 15–30 % від загального числа мікроорганізмів, а до другої доби — 70 %.

Стрептококи та інші ранні колонізатори (*Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Prevotella*) розпізнають слинні рецептори пелікули і специфічно зв'язуються з ними за допомогою білків адгезинів. В результаті їх закріплення з'являються поверхні (безпосередньо бактеріальні клітини або синтезовані ними полімери), до яких можуть приєднуватися клітини наступного партнера коадгезії, наприклад, лактобацили. Ранні колонізатори взаємодіють не тільки з рецепторами пелікули, але і один з одним. Прикладом є коагрегація *Prevotella loesheii* і *S. oralis*, а також між *P. loesheii* і *Actinomyces israelii*.

На межі між ранніми і пізніми колонізаторами розташовуються бактерії — проміжні колонізатори. *Fusobacterium nucleatum* є домінуючим грамнегативним видом в інтактних ділянках тканинних поверхонь порожнини рота. *F. nucleatum* коагрегує з усіма ранніми і пізніми колонізаторами. До останніх колонізаторів належать *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp.*, *Eubacterium spp.*, *Veillonella atypica*.

Разом з тим, необхідно враховувати, що, хоча всі пізні колонізатори коагредують з *F. nucleatum*, вони взагалі не коагредують один з одним. Було виявлено невелику кількість винятків на кшталт коагрегації *T. denticola* і *P. gingivalis*. Таким чином, *F. nucleatum* діє як міст між ранніми і пізніми колонізаторами до поверхні зуба.

Характерно, що нормальна мікробіота порожнини рота досить стійка до дії антимікробних чинників слини і підсилює її захисні властивості за рахунок своєї антагоністичної активності.

#### • Мікробіота стравоходу

Довжина стравоходу дорослої людини приблизно 25–30 см. Епітелій слизової — багатошаровий плаский, що не роговіє, в похилому віці його поверхневі клітини частково можуть роговіти. У складі епітеліального пласту є 20–25 клітинних шарів. В ньому також містяться інтраепітеліальні лімфоцити, дендритні антиген-презентуючі клітини. Власна пластинка слизової утворена рихлою волокнистою сполучною тканиною. Вона містить скупчення лімфоцитів, лімфатичні вузлики, і кінцеві відділи кардіальних залоз стравоходу (подібні до таких шлунку).

Вважається, що у стравоході знаходяться лише транзиторні мікроорганізми, що потрапляють туди при ковтанні з слиною. При біопсії стравоходу найчастіше виділяють представників наступних родів: *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Granulicatella*, *Prevotella*.

#### • Мікробіота шлунку

Потрапивши до шлунку, більшість транзиторних мікроорганізмів тут гине. Цьому сприяють низькі значення рН (кислотність шлункового соку рН 0,7–1,5) та висока активність гідролітичних ферментів, які виявляють бактерицидну дію і є надійним бар'єром на шляху проникнення мікроорганізмів у кишечник.

Тривалий час вважали, що колонізувати шлунок не здатен жоден мікроорганізм. Тільки з виявленням етіологічної ролі *Helicobacter pylori* у розвитку виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки питанням мікробної екології верхніх відділів травного тракту стали приділяти більше уваги. *H. pylori* колонізують слизову шлунка у 60 % населення, однак тільки у 30 % з них розвиваються виразки. Багато хто з фахівців відносять хелікобактер до облігатної мікробіоти шлунка, а розвиток хелікобактер-асоційованих захворювань пов'язують зі змінами біологічних властивостей макроорганізму та його мікробіоти, які виникають під впливом зовнішніх факторів.

На даний момент показано, що крім *H. pylori* в нормі в шлунку виявляють до 30 видів бактерій. У просвітному шлунковому біоценозі домінують кислоторезистентні штами роду *Lactobacillus*, присутні також *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, дріжджеподібні гриби та ін. Загальна концентрація мікроорганізмів не перевищує  $10^3$  КУО/мл.

#### • Мікробіота тонкої кишки

Тонка кишка є негусто заселеним біотопом і помітно поступається за чисельністю та різноманіттям мікробіоти товстій кишці. Особливо це стосується верхніх відділів тонкої кишки, де ще має вплив бактеріостатична дія жовчі, висока концентрація імуноглобулінів, лізоциму, травних ферментів, підвищена пропульсивна активність і концентрація клітин мікроорганізмів не перевищує  $10^4$ – $10^5$  на 1 мл вмісту. Тут виявляються бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* та деякі інші. Дистальний відділ більш заселений ( $10^8$ – $10^{10}$  КУО/мл), мікробний пейзаж ідентичний такому товстої кишки.

У дистальних відділах клубової кишки за рахунок активності мікробних ферментів відбувається декон'югація жовчних кислот. У фізіологічних умовах 80–95 % жовчних кислот реадсорбуються, інші виділяються з фекаліями у вигляді вторинних метаболітів, які гальмують всмоктування води, перешкоджаючи надлишковій дегідратації калу.

При оцінці ступеня заселення тонкої кишки зазвичай досліджується порожнинна мікробіота, концентрація якої в нормі завжди невелика. Однак основна маса концентрується у приєпітеліальній біоплівці. Показано, що концентрація пристінкової мікробіоти на шість порядків вища, ніж у порожнині, і складає  $10^{11}$  КУО/г.

#### • **Мікробіота товстої кишки**

У товстій кишці найбільш сприятливі умови для розвитку багатьох видів мікроорганізмів. Біля 60 % симбіотичної мікробіоти організму людини мешкає в дистальних відділах кишечника. За допомогою молекулярних методів у складі кишкового мікробіому виявлено більш ніж 800 тисяч видів бактерій. Більшість з них відноситься до некультивованих форм. Крім бактерій, у складі мікробіому товстої кишки виявлені віруси, археї, гриби та найпростіші. Всі представники мікробіому активно взаємодіють між собою та клітинами кишечника, регулюючи чисельні життєві процеси.

За **тривалістю перебування та постійністю виявлення** мікробіоту травного тракту поділяють на **облігатну, факультативну та транзиторну**.

У будь-якому біоценозі завжди домінують «характеристичні» групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, однак у чисельному відношенні вони складають основу біоценозу (табл. 11.3). Це так звана **облігатна** (домінантна, головна, індигена, резидентна) мікробіота.

Облігатна мікробіота є ключовою складовою мікробіоценозу. Вона виконує регуляторну функцію, протидіє заселенню біотопу випадковими мікроорганізмами та надлишковому розмноженню умовно-патогенних представників нормобіоти, формує взаємовідносини з макроорганізмом, активно бере участь у процесах ферментації, синтезу, детоксикації та імуностимуляції, тобто виконує основні нормофізіологічні функції.

Таблиця 11.3.

## Склад нормальної мікробіоти біоптату товстої кишки у дітей та дорослих

Мікроорганізми	Кількість клітин мікроорганізмів у 1 г вмісту товстої кишки	
	У дітей грудного віку	У дітей старшого віку та дорослих
<b>Анаеробна асоціація, %</b>	90–99	90–95
<i>Bifidobacterium</i>	$10^{10}$ – $10^{12}$	$10^9$ – $10^{12}$
<i>Lactobacillus</i>	$10^8$ – $10^{10}$	$10^7$ – $10^{10}$
<i>Propionibacterium</i>	$10^7$ – $10^{10}$	$10^7$ – $10^{10}$
<i>Bacteroides</i>	0– $10^7$	$10^5$ – $10^{10}$
<i>Fusobacterium</i>	0– $10^7$	$10^5$ – $10^{10}$
<i>Peptostreptococcus</i>	0– $10^5$	$10^5$ – $10^{10}$
<i>Clostridium</i>	0	$10^2$ – $10^5$
<i>Eubacterium</i>	0– $10^9$	$10^5$ – $10^{10}$
<b>Аеробна асоціація (аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми), %</b>	1–10	5–10
<i>Escherichia</i> (лактозопозитивна)	$10^6$ – $10^8$	$10^6$ – $10^8$
<i>Escherichia</i> (лактозонегативні)	0	Не більше 10 %
<i>Enterococcus</i>	$10^3$ – $10^7$	$10^5$ – $10^7$
<i>Staphylococcus</i>	Не більше $10^3$	$10^3$ – $10^5$
<i>Proteus</i>	0	Не більше $10^3$
Дріжджеподібні гриби	$10$ – $10^3$	$10^2$ – $10^4$

Основними представниками облигатної мікробіоти є грампозитивні та грамнегативні анаеробні цукролітичні бактерії (родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*). Серед них найбільш фізіологічними для організму людини є представники родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*. Взаємовідносини організму з представниками Грамнегативних анаеробних бактерій роду *Bacteroides* є більш напруженими, які при зміні умов співіснування можуть досить швидко переходити у стан взаємної агресії.

Рід *Bifidobacterium*. За систематичним положенням представники роду *Bifidobacterium* відносяться фільму *Actinobacteria*, класу *Actinobacteria*, порядку *Bifidobacteriales*, родини *Bifidobacteriaceae*. З 32 видів, які згідно із сучасною систематикою входять до роду *Bifidobacterium*, представників п'яти видів у товстій кишці виявляють найчастіше: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adoloscensis*, *B. catenulatum*.

Представники роду *Bifidobacterium* переважають у складі первинної фізіологічної мікробіоти, яка формується у неонатальному віці у здорових немовлят, та є невід'ємними компонентами нормобіоти дорослих людей будь-якого віку.

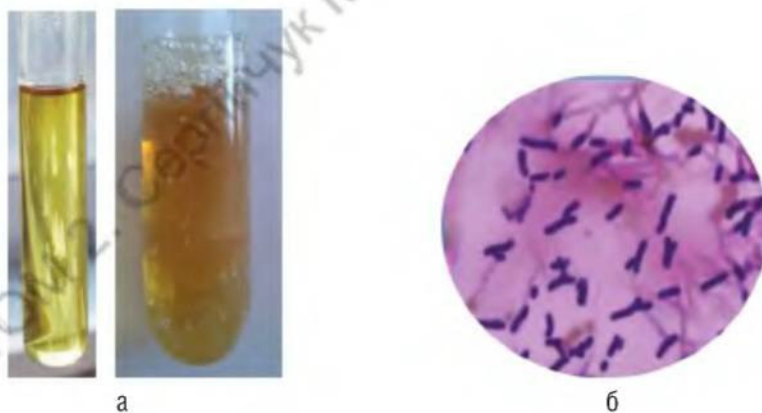
У здорових дорослих частка біфідобактерій у кишковому біоценозі складає не менш 25 % від загальної кількості анаеробних бактерій.

Морфологічно представники роду *Bifidobacterium* мають тенденцію до поліморфізму. На ранніх стадіях переважають кокоподібні і паличкоподібні форми, а при старінні вони перетворюються на розгалужені, мультисептовані, бувають булавоподібні чи аморфоподібні форми (рис. 11.4, б). Морфологічні зміни залежать не лише від віку культури, але і від умов культивування та складу поживного середовища.

При вирощуванні на щільних поживних середовищах біфідобактерії створюють специфічні колонії у вигляді гречаних зернин, гвіздків, комет, грудочок або дисків (рис. 11.4, а).

Біфідобактерії активно ферментують вуглеводи з утворенням у процесі ацидогенезу коротколанцюгових жирних кислот, серед яких зазвичай переважають ацетат і лактат. Окремі штами можуть додатково накопичувати у середовищі культивування різні кількості мурашиної та бурштинової кислот, а також етанолу.

Механізм ферментації вуглеводів являє собою цікаву, притаманну тільки біфідобактеріям, послідовність реакцій (фосфокетотазний шлях), у результаті якої 2 моля глюкози перетворюються на 3 моля ацетату та 2 моля лактату.



**Рис. 11.4.** Морфологія *Bifidobacterium*: а – колонії в товщі щільного середовища; б – клітини у світлопольному мікроскопі, забарвлені за Грамом

Особливістю вуглеводного метаболізму є участь ферменту фруктозо-6-фосфат фосфокетотлази. Біфідофлора не здатна синтезувати ключові ферменти гліколізу (фруктозо-1,6-фосфат-альдолазу), що використовуються гомоферментативними молочнокислими бактеріями, та окислювального пентозофосфатного шляху, яким

користуються при зброджуванні вуглеводів гомоферментативні лактобактерії. Використання біфідобактеріями фосфокетотазного шляху дозволяє одержувати високий вихід енергії (2,5 моля АТФ на 1 моль глюкози). При молочнокислому бродінні 1–2 моля АТФ на 1 моль глюкози. Окремі штами здатні перетворювати частину пірвіноградної кислоти не у лактат, а у ацетат і форміат. У свою чергу, деяка кількість ацетату може відновлюватись в етанол. Також біфідобактерії утворюють різні ароматичні сполуки: ацетальдегід, ацетон, формальдегід, бутанон-2 і діацетил. Синтезовані біфідобактеріями коротколанцюгові жирні кислоти є цінними енергетичними і трофічними субстратами для колоноцитів.

Біфідобактерії не продукують каталазу, вуглекислий газ, сірководень, не відновлюють нітрати у нітрити, не розріджують желатин. Більшість штамів синтезує окремі амінокислоти та вітаміни, полісахариди та інші біологічно активні метаболіти.

Найбільш значимими фізіологічними функціями біфідобактерій — є участь у метаболічних процесах макроорганізму і в реалізації механізмів колонізаційної резистентності. Обмінна функція здійснюється за рахунок різноманітної біосинтетичної активності, участі у травленні, метаболізмі жовчних кислот, холестерину, гормонів, ксенобіотиків, канцерогенів та ін. Активно закриснюють середовище. Покращують всмоктування заліза, кальцію вітаміну D. Гальмують гнильні процеси, інактивують шкідливі ферменти, запобігають всмоктуванню аміаку та інших токсичних метаболітів.

Внесок у протинфекційний захист реалізується як через прямий вплив на патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми шляхом синтезу антимікробних компонентів (коротколанцюгових жирних кислот, антибіотиків, бактеріоцинів, лізоциму, перекису водню, конкуренції за поживні інгредієнти та сайти адгезії), так і непрямо — через стимуляцію імунотенезу.

Біфідобактерії стимулюють продукцію макрофагами окису азоту, перекису водню, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин.

Рід *Lactobacillus* включає близько 60 видів, які відносяться до родини *Lactobacillaceae*, порядку *Lactobacillales*, класу *Bacilli*, філуму *Firmicutes*. Типовид вид роду *L. delbrueckii*.

Лактобацили — облігатно анаеробні або мікроаерофільні молочнокислі бактерії, широко розповсюджені у мікробних екосистемах людини. У товстій кишці їх концентрація сягає  $10^{10}$  КУО/г. Найчастіше з біотопів людини виділяють представників наступних видів: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. delbrueckii*.

Представники роду *Lactobacillus* характеризуються високою активністю кислотоутворення, виразним антагоністичним ефектом щодо шкідливої мікробіоти, здатністю адгезуватись до епітеліоцитів, природною резистентністю до ряду антибіотиків, імунотендулюючими властивостями.

Лактобацили відомі синтезом широкого спектру бактеріоцинів. Серед бактеріоцинів найбільш часто синтезуються лактоцин, плантацин, курвацин,

ацидоцин, аміловорин, казеїцин та багато інших. Бактеріоцини являють собою білкові компоненти, які фіксуються на специфічних клітинних рецепторах клітин-мішеней. У результаті цього порушуються процеси транспорту різних катіонів через клітинну мембрану чутливих мікроорганізмів та синтез ДНК. В деяких випадках бактеріоцини викликають лізис клітинних стінок, ущільнення ядерного матеріалу, часткову зміну рибосом. Найбільш вивченою групою бактеріоцинів є лантабіотики (низин та ін.). Лантабіотики — це сполуки з молекулярною масою близько 5–10 кД, містять у структурі постреплікативно модифіковані амінокислоти, зокрема лантинонін, бета-матилантионін, ненасичені амінокислоти. Лантабіотики мають широкий спектр антимікробної дії. Показано, що деякі з них здатні також затримувати ріст пухлинних клітин.

Серед антагоністично активних продуктів метаболізму особливе місце займає перекис водню, що утворюється в результаті взаємодії кисню з окисно-відновними ферментами бактеріальної клітини. Інгібуючий ефект обумовлений сильною окиснювальною дією на клітини чутливих мікробів і руйнуванням молекулярної структури клітинних білків. У клітинах бактерій перекис водню вступає в реакцію з тіоціаніном, у результаті чого утворюється гіпоціанат з вираженою токсичністю для багатьох мікроорганізмів. Зі здатністю лактобацил синтезувати перекис водню пов'язують їх інгібуючу дію на реплікацію вірусу імунодефіциту людини.

Лактобацили відіграють суттєву роль у колонізаційній резистентності організму.

Лактобацили поряд із біфідобактеріями беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, жовчних кислот, холестерину, гормонів, оксалатів. Вони здатні руйнувати деякі токсини, канцерогени, алергени, перешкоджають всмоктуванню токсичних продуктів метаболізму (аміаку, окремих амінів).

Енергію одержують в результаті анаеробної ферментації вуглеводів, використовуючи при цьому послідовність ферментативних реакцій гліколізу (гомоферментативні) або окиснювальний пентозофосфатний шлях (гетероферментативні).

Гомоферментативні лактобацили представлені видами *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. lactis* та ін. Вони переважно облігатні або аеротолерантні анаероби. Аеротолерантні штами не можуть включати молекулярний кисень у енергетичний метаболізм, але здатні рости в його присутності у невеликих концентраціях. У клітинах цих бактерій у значній кількості містяться флавоноїдні ферменти, за допомогою яких відбувається відновлення кисню до перекису водню.

Гомоферментативне молочнокисле бродіння дозволяє теоретично отримати при збродуванні 1 молекули глюкози 2 молекули АТФ.

Морфологічно гомоферментативні лактобацили мають вигляд досить великих паличок від 5 до 40 мкм, розташовуються у вигляді окремих клітин або

коротких ланцюжків (рис. 11.5, а). При забарвленні метиленовим синім часто виявляють метахроматичні зерна. На щільних середовищах утворюють колонії у вигляді шматочків вати (павучків) (рис. 11.5, б).

Найбільш відомими видами, що відносяться до гетероферментативних лактобацил, є *L. fermentum* та *L. brevis*. Вони зброджують цукри з утворенням молочної кислоти,  $\text{CO}_2$ , етанолу та (або) оцтової кислоти. У них відсутній ключовий фермент гліколітичного шляху — фруктозодифосфат-альдолаза, і тому ферментацію вуглеводів вони здатні здійснювати лише за окиснювальним пентозофосфатним шляхом.

Лактатдегідрогеназа, що каталізує перетворення пірувату у лактат, стереоспецифічна. У різних видів вона міститься у вигляді визначених оптичних ізомерів. Залежно від цього лактобацили продукують D-, або L- форму молочної кислоти. Види, що утворюють суміш ізомерів лактату, як правило, містять обидві форми ферменту.



**Рис. 11.5.** Морфологія *Lactobacillus*: а – колонії в товщі щільного середовища; б – клітини у світлопольному мікроскопі

Факультативно-гетероферментативні види лактобацил (стрептолактобацили) зокрема *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, часто виділяються з різних біотопів. Характерно, що вони гексози зброджують за гліколітичним шляхом, а пентози — за окиснювальним пентозофосфатним шляхом.

Морфологічно палички, що розташовуються ланцюжками. При розвитку на щільних середовищах колонії поверхневі, гладенькі круглі з рівним краєм, та глибинні — човникоподібні. Однією з особливостей факультативно-гетероферментативних лактобацил кишкового походження є висока резистентність до жовчі та хлористого натрію, що є одним із чинників, які сприяють виживанню у агресивних проксимальних відділах травного тракту. Стрептолактобацили мають високу ферментативну активність, зброджують широкий спектр вуглево-

дів з утворенням у якості головного продукту фізіологічно активного L-ізомеру молочної кислоти. Окрім штами синтезують антибіотикоподібні субстанції, котрі активні щодо багатьох потенційно патогенних мікроорганізмів, а також перекис водню та інші інгібітори.

При зменшенні у кишковому біоценозі рівня популяції біфідобактерій та лактобацил, а також їх біологічної активності порушуються процеси всмоктування поживних речовин, засвоєння заліза, кальцію, вітаміну D, синтезу та адсорбції ендogenous вітамінів, розвивається авітаміноз і бактеріємія.

Рід *Propionibacterium* включає 16 видів «класичних» представників *P. freudenreichii*, *P. acidipropionici*, *P. thoenii*, *P. jensenii*, 5 видів так званих «шкірних», які раніше відносили до анаеробної групи коринебактерій (*P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*, *P. propionicus*, *P. limrophilum*), а також 7 нововиділених видів. За систематичним положенням рід *Propionibacterium* відноситься до родини *Propionibacteriaceae*, порядку *Propionibacteriales*, класу *Actinobacteria*, фільму *Actinobacteria*.

Класичні види являють собою Грампозитивні, нерухомі, каталазопозитивні паличкоподібні бактерії. Для них характерна неправильна та мінлива морфологія клітин, яка залежить від умов культивування та циклу розвитку. Часто клітини булавоподібні з одним округленим і другим конусоподібним або загостреним кінцем. Інколи можуть бути кокоподібними, розгалуженими, розташовуватись у вигляді ієрогліфів.

За відношенням до кисню зустрічаються як облигатні анаероби, так і факультативні, а також аеротолерантні види. Енергію отримують у процесі бродіння, основними продуктами якого є пропіонова та оцтова кислоти і вуглекислий газ.

Теоретично пропіоновокисле бродіння має призводити до утворення 4 молекул АТФ при збродженні 1,5 молекул глюкози. Однак виявлено, що вихід енергії дещо вищий (6 молекул АТФ при збродженні 1,5 молекул глюкози). Це пов'язують з їх здатністю використовувати додаткові шляхи отримання енергії.

Пропіонової бактерії беруть активну участь у симбіотному травленні за рахунок ферментації широкого спектру вуглеводів. Утворені при цьому органічні кислоти, переважно пропіонова й оцтова, покращують трофіку та енергетику епітеліоцитів, зміцнюють кишковий бар'єр, перешкоджають розмноженню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Також в останні роки показано, що пропіонат має виражений гіпохолестеринемічний ефект.

Крім того, що пропіонібактерії мають антагоністичний вплив на умовно-патогенні та патогенні бактерії, виражений фунгістатичний та фунгіцидний вплив. В той же час вони стимулюють ріст біфідобактерій, проявляють антиоксидантні та антимутагенні властивості.

Велике значення має здатність до синтезу вітаміну B<sub>12</sub>. Вони рекордсмени серед прокаріотів щодо синтезу коболамінів.

Унікальною є їх здатність реактивувати ультрафіолетові пошкодження. Показано, що вони мають низькомолекулярні дисмутагени та поліпептидний чинник із протективною та реактуючою дією.

Пропіоновокислі бактерії знижують активність ферментів  $\beta$ -глюкоронідази, нітроредуктази й азоредуктази, під дією яких фекальні проканцерогени трансформуються в активні форми канцерогенів.

Також вони створюють та акумулюють при відновленні нітратів та нітритів окис азоту (NO). Відомо, що окис азоту має велике значення для багатьох життєвих функцій, таких як нейротрансмісія, розширення судин, перистальтика кишечника. Припускають, що хронічні кишкові порушення пов'язані саме з недостатнім утворенням окису азоту в організмі.

Пропіонібактерії є цінним джерелом супероксиддисмутази, що має високий позитивний ефект у лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Також вони синтезують порфірини, котрі грають важливу роль у окисно-відновних процесах.

Біомаса пропіоновокислих бактерій багата вітамінами групи В і сірковмісними амінокислотами, особливо метіоніном, тому при лізисі клітин вивільнюються фізіологічно цінні компоненти, які доповнюють позитивний ефект живих популяцій.

Рід *Bacteroides*. До облігатних представників товстої кишки також відносять бактероїди. Вони постійно виявляються у кишечнику та мають досить високий титр до  $10^{10}$  КУО/г у дорослих.

Згідно з 1-м виданням систематики Берджі до роду *Bacteroides* входило 47 видів. За 2-м виданням 16 з них виокремлено в окремий рід *Prevotella*. І ті, й інші — це грамнегативні палички, часто з вираженим поліморфізмом. Можуть бути як нерухомі, так і рухомі. Часто мають полісахаридну капсулу.

Мають важливі фізіологічні функції. Деякі бактероїди активно ферментують широкий спектр вуглеводів і пептонів з накопиченням широкого спектра коротколанцюгових жирних кислот (оцтової, пропіонової, бурштинової, мурашиної, молочної, масляної, ізомасляної, ізовалеріаної та ін.). Метаболізують ліпіди та протеїни, беруть участь у хімічних перетвореннях холестерину, жовчних кислот, стероїдних гормонів, стимулюють імунну систему.

Проте обговорюючи питання симбіозу людини з бактероїдами, слід враховувати, що бактероїди — це умовно-патогенні мікроорганізми, і при порушенні фізіологічного балансу між основними компонентами біоценозу можуть призводити до різних інфекційно-септичних ускладнень.

В умовах дисбіозу селективних переваг набувають протеолітичні групи бактероїдів, що призводить до накопичення у біотопі широкого спектру токсичних продуктів гниття білків. Інтенсивний синтез протеолітичних ферментів може спричинити послаблення кишкового бар'єру та транслокацію токсичних метаболітів і живих клітин у внутрішнє середовище. Чинником патогенності є: нейрамінідаза, фібринолізин, нуклеази, гепаринази, лейкоцетин, ентеротоксин, ендотоксин, здатність пригнічувати фагоцитоз. Протеолітичні ферменти руйнують імуноглобуліни та фактори комплементу. За рахунок гістолітичних ферментів (колагенази, ліпази, фібринолізину, нуклеази і т.д.) реалізується не-

критизуючий вплив. Деякі бактероїди продукують гепариназу, яка за рахунок розщеплення гепарину сприяє тромбоутворенню, посилює тканинну ішемію і, відповідно, анаеробіоз, що активує інфекційний процес.

Оскільки бактероїди є грамнегативними бактеріями, вони є потужним джерелом ліпополісахаридного ендотоксину. Ліпополісахариди (ендотоксини) мають властивості найсильніших токсинів. Навіть декілька мікрограмів ліпополісахаридів, що потрапили в кровотік, здатні призвести до некрозу тканин, внутрішньо-судинного згортання крові, до розвитку сепсису. При цьому встановлено, що вміст ліпополісахаридів бактероїдів у фекаліях здорової людини може на декілька порядків перевищувати летальну дозу. Одним з пояснень цього протиріччя є те, що ліпополісахариди є потужним стимулятором імунної системи, одним з важливих елементів системи протівірусного та антиканцерогенного захисту організму.

Тобто мікроорганізми у процесі еволюції виробили механізм підтримки дружніх взаємовідносин не тільки з сапрофітами, але й з умовно-патогенними мікроорганізмами. Проте слід не забувати, що дана форма легко переходить у взаємну агресію з розвитком мікроекологічних порушень.

Друга група — це **факультативна** (додаткова, супутня) мікробіота, концентрація клітин якої не перевищує 5–10% від загальної чисельності. В товстій кишці це представники родів *Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* та ін. Їх фізіологічні функції також є досить важливими для макроорганізму. Факультативна мікробіота синтезує біологічно активні речовини, активує імунну систему, бере участь у метаболізмі різноманітних сполук. Проте переважна більшість з її представників є умовно-патогенними мікроорганізмами, які можуть викликати серйозні ускладнення.

Рід *Escherichia*. За 2-м виданням систематики бактерій Берджі представники роду *Escherichia* відносяться до родини *Enterobacteriaceae*, порядку *Enterobacteriales*, класу *Gammaproteobacteria*, філуму *Proteobacteria*. Рід включає п'ять видів: *E. albertii*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris*.

Тривалий час ешеріхії розглядалися як найважливіший компонент мікробіоти людини. І до цього часу при діагностиці та лікуванні дисбіозів в одну з перших черг оцінюють якісні та кількісні характеристики саме їх популяції, а саме співвідношення лактозопозитивних та лактозонегативних форм.

Морфологічно це грамнегативні, аспорогенні, переважно рухомі (перитрихи) прямі палички.

Мають широкий спектр ферментативних властивостей. Здатні зброджувати багато вуглеводів і спиртів з утворенням пірувату, який потім перетворюється у молочну, оцтову та мурашину кислоти. Такий тип називають мурашинокислим бродінням або бродінням змішаного типу. Частина мурашиної кислоти розщеплюється ферментативною системою на  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2$ . У цукролітичному метаболізмі ешеріхій, у якості центральних конструктивних шляхів збродження вуглеводів, використовуються гліколіз і пентозофосфатний метаболізм. Поряд із ними

як індукцибельний шлях анаеробного метаболізму вуглеводів ешеріхії активно використовують шлях Ентнера — Дудорова. Ешеріхії мають гемопротейни (цитохроми та каталазу) і можуть активно розвиватись і отримувати енергію як у анаеробних, так і аеробних умовах.

Ешеріхії — найбільш представлена частина факультативно-анаеробного компоненту додаткової ланки нормобіоти. Їх кількісний вміст у фекальному біоптаті становить до  $10^8$  КУО/г. У нормі їх популяція сприяє стимуляції імунореактивності організму за рахунок постійного антигенного подразнення системи локального імунітету. Окремі штами ешеріхій здатні синтезувати вітаміни групи В і К, антибактеріальні речовини (коліцини і мікроцини), коротколанцюгові жирні кислоти.

Однією з найсерйозніших небезпек перевищення концентрації ешеріхій є їх здатність мігрувати у мезентеральні лімфатичні вузли та кров, що супроводжується інфікуванням паренхіматозних органів (печінка, селезінка, мозок, нирки, легені) з розвитком численних інфекцій, таких як менінгіт, сепсис, пієлонефрит, перитоніт та ін.

Характерно, що у нормі не менше 90 % ешеріхіозної популяції представляє собою лактозопозитивні варіанти, що зброджують вуглеводи з утворенням коротколанцюгових жирних кислот (переважно молочної, оцтової, мурашиної та піровиноградної). Причому фізіологічна спрямованість ферментативної діяльності кишкової палички значною мірою обумовлена впливом на характер її метаболізму цукролітичних анаеробів, які, з одного боку, контролюють популяційний рівень ешеріхій, а з другого — створюють в екосистемі біологічні умови, що змушують *coli*-бактерії скеровувати свій метаболічний потенціал на ферментацію вуглеводів.

Разом з тим межа, котра розділяє фізіологічні та патогенні впливи ешеріхій, дуже тонка, що пов'язано з їх унікальним фенотиповим поліморфізмом. Навіть загальне збільшення ешеріхіозної популяції може викликати небезпеку, зважаючи на їх надзвичайно широкий спектр факторів патогенності: ендотоксини, екзотоксини, цитотоксини, фактори адгезії, колонізації і інвазії, антилізоцимна і антикомплементарна активність, здатність пригнічувати фагоцитоз, гістопшкоджуючі ферменти та метаболіти, гемолізину, резистентність до лікарських препаратів, здатність до утворення L-форм, синтез коліцинів та ін. Причому більшість з цих факторів кодується плазмідами і може легко передаватися близькоспорідненим особинам, формуючи агресивну популяцію.

Таким чином, фенотиповий поліморфізм ешеріхіозної популяції, універсальна пластичність структурного й енергетичного метаболізму, яка дозволяє їм швидко адаптуватись до нових умов життя, вимагає пильної уваги за кількісним вмістом їх популяції у кишковому біоценозі.

Рід *Enterococcus*. Двадцять вісім видів роду *Enterococcus* формують окрему родину *Enterococcaceae*, що відноситься до порядку *Lactobacillales*, класу *Bacilli*, філуму *Firmicutes*.

У біотопі товстої кишки людини найчастіше виявляються *E. faecium* та *E. faecalis*.

У новонароджених ентерококи виявляються вже з перших днів життя, і в подальшому у перший рік життя, у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, їх рівень коливається від  $10^6$  до  $10^7$  КУО/г. У дітей на штучному вигодовуванні їх рівень може досягати  $10^8$ – $10^9$  КУО/г. Популяційний рівень ентерококів в кишці здорової людини залишається стабільним на рівні  $10^7$ – $10^8$  КУО/г фекалій. Ентерококам відводиться суттєва роль у стимуляції місцевого гуморального і клітинного імунітету, що сприяє підтриманню колонізаційної резистентності. Кількість ентерококів у кишці в нормі не повинна перевищувати загальну кількість кишкових паличок.

Ентерококи — факультативні анаероби, хемоорганотрофи з метаболізмом бродильного типу. Зброджують різноманітні вуглеводи з утворенням як головного продукту молочної кислоти. Характерними ознаками ентерококів, що дозволяють їх диференціювати від інших стрептококів, є: здатність розмножуватись у діапазоні температур від 10 до 45 °С, стійкість до високих концентрацій NaCl, стійкість до пеніциліну, стійкість до лужного середовища (рН 9,6), стійкість до жовчних кислот. Відносяться до морфологічної групи стрептококів.

Ще до недавнього часу ентерококи, так само як і ешеріхії, вважались виключно корисними симбіонтами. Проте, останнім часом, все більше повідомлень про те, що вони можуть бути збудниками різноманітних захворювань (інфекції крові, нирок, сечовивідної системи, органів статеві системи, м'яких тканин, легень, очей, жовчовивідних шляхів). Відомо, що до 10% неонатальних інфекцій, половина з яких закінчується летально, викликається ентерококами.

Показано, що під впливом деяких антибіотиків представники виду *E. faecalis* можуть підвищувати природну здатність до пригнічення фагоцитозу та захисту від імуноглобулінів. Ентерококи також можуть трансформуватися у L-форми. Небезпечність підвищення вмісту ентерококів також полягає в тому, що вони, крім властивої їм природної стійкості до антибіотиків, дуже швидко набувають резистентності до нових антимікробних препаратів. Фахівці висловлюють сумніви у появі у найближчий час препаратів, ефективних щодо полірезистентних ентерококів.

Все вище наведене говорить про суттєву роль ентерококів у розвитку інфекційних процесів, проте вони є природними постійними мешканцями людського організму. Вони одними з перших колонізують організм немовлят, і система вродженого імунітету не розпізнає їх як ворогів. Ентерококи беруть активну участь у метаболічних процесах, що відбуваються у товстій кишці, синтезують вітаміни, гідролізують цукри, зокрема лактозу, де кон'югують жовчні кислоти, беруть участь в елімінації патогенних мікроорганізмів. Ентерококи є ефективними імуностимуляторами, здатними підтримувати адекватний для нормальної роботи системи вродженого імунітету рівень цитокінів широкого спектру.

Рід *Fusobacterium*. Представники роду *Fusobacterium* формують окрему гілку на філогенетичному дереві і відносяться до однойменного філуму *Fusobacteria*, порядку *Fusobacteriales*, родини *Fusobacteriaceae*.

Морфологічно плеоморфні палички, часто веретеноподібні, нерухомі, спор не утворюють.

Здатні метаболізувати пептон або вуглеводи. Здатність до бродіння виражена слабо. Основним кінцевим продуктом бродильного метаболізму є бутират, часто в поєднанні з ацетатом та лактатом. У менших кількостях фузобактерії продукують пропіонат, сукцинат і форміат. Синтез великої кількості масляної кислоти при ферментації вуглеводів розглядають як один з захисних механізмів фузобактерій від імунної системи, оскільки відома здатність бутирату чинити виражену імуносупресивну дію.

Рід *Clostridium*. Представники роду *Clostridium* нараховують біля 150 видів. Відносяться до філуму *Firmicutes*, класу *Clostridia*, порядку *Clostridiales*, родини *Clostridiaceae*.

Серед клостридій є збудники відомих захворювань, проте в останні роки надається велике значення цим бактеріям, як одному з факультативних представників нормобіоти здорової людини. Відомо, що вони беруть участь у декон'югації жовчних кислот, трофічній підтримці колоноцитів за рахунок постачання їм масляної та інших коротколанцюгових жирних кислот, підтримці колонізаційної резистентності за рахунок пригнічення патогенних мікроорганізмів.

Морфологічно клостридії — палички, розташовані парами або короткими ланцюжками, здатні до утворення ендоспор. Рухливі. Грампозитивні.

Хемоорганотрофи. Зазвичай каталазонегативні. Температура росту 10–65 °С. Залежно від виду субстрату, що зброджують, розрізняють: цукролітичні, протеолітичні та пуринолітичні види. Цукролітичні зброджують цукри і багатоамні спирти. Протеолітичні — пептони і амінокислоти, пуринолітичні — пурини та інші органічні сполуки.

Типові цукролітичні види (*C. acetium*, *C. formicaceticum*, *C. thermaceticum*) при ферментації вуглеводів реалізують класичне маслянокисле бродіння, кінцевими продуктами якого є масляна й оцтова кислоти,  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2$ . Особливістю маслянокислого бродіння є ключова роль у ньому ферменту піруват-ферредоксин-оксидоредуктази, який каталізує розкладання пірувату до ацетил-КоА і  $\text{CO}_2$ . При цьому попереднє перетворення глюкози в піруват відбувається за гліколітичним шляхом. Розрахунки показали, що в цілому на 1 моль зброджуваної глюкози у маслянокислому бродінні утворюється 3 моля АТФ. Тобто це найвигідніший у енергетичному відношенні вид анаеробного бродіння.

При збродженні вуглеводів різні види клостридій залежно від характеру їхнього метаболізму та виду зброджуваного субстрату можуть синтезувати у різних співвідношеннях молочну, оцтову, пропіонову, капронову кислоти, етанол, бутанол, пропанол, ацетат, а також газоподібні продукти ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ).

Протеолітичні клостридії (*C. putrificum*, *C. histolyticum*, *C. sporogenes*, *C. botulinum*, *C. tetani*) мають активні протеолітичні ферменти, які дозволяють їм використовувати в якості субстратів білки та пептиди, гідролізуючи їх до амінокислот, які потім піддаються зброджуванню з утворенням різноманітних кінцевих метаболітів.

Пуринолітичні клостридії реалізують складний процес зброджування пуринів і піримідинів з утворенням оцтової та мурашиної кислот, гліцину, аміаку, вуглекислого газу та інших сполук. Пуринові основи (гуанін, гіпоксантин, ксантин та ін.) під впливом *C. acidii-urici*, *C. cylindrosporum* перетворюються на аміак, ацетат і  $\text{CO}_2$ . *C. uracilicum*, *C. oroticum* зброджують піримідин, при цьому урацил розпадається до аланіну,  $\text{CO}_2$  і  $\text{NH}_3$ , а оротова кислота — до оцтової кислоти,  $\text{CO}_2$  і  $\text{NH}_3$ .

Четверта група включає лише один вид — *C. kluyveri*, який зброджує суміш етанолу з ацетатом до бутирату і капронової кислоти, а також невеликої кількості водню.

Встановлено, що у кишечнику новонародженого клостридії з'являються вже до 6–7 доби життя і можуть досягати  $10^6$ – $10^7$  КУО/г. Надалі, у дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, частота їх виділення та популяційний рівень різко знижуються, однак, у кишечнику немовлят на штучному вигодовуванні, їх популяційний рівень може зростати до  $10^8$  КУО/г, причому в популяції, в даному випадку, часто виявляють патогенні види, зокрема *C. perfringens*, *C. difficilli*.

При еубіозі у кишечнику переважають цукролітичні клостридії, для розвитку яких у біотопі створюються сприятливі умови за рахунок функціонування захисних індигенних бактерій. Поява та збільшення популяції пептолітичних або пуринолітичних — свідчить про зниження популяційного рівня та захисних функцій індигенної цукролітичної мікробіоти.

Особливу небезпеку клостридії становлять як етіологічний фактор розвитку антибіотикиасоційованного псевдомембранозного коліту, збудником якого у 90–100 % є *C. difficilli*.

Третя група представників біоценозу — **транзиторна** (алохтонна, випадкова, залишкова) мікробіота, яка у кількісному відношенні в нормі не повинна перевищувати 0,001 %. До її представників відносять *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Hafnia*, *Kluyvera*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, дріжджі та дріжджоподібні гриби. Це в основному види, які постійно надходять до травного тракту людини разом із їжею та водою.

За **характером метаболізму** мікробіоту товстої кишки поділяють на дві основні групи: **цукролітичні** та **протеолітичні** мікроорганізми.

**Цукролітичні** мікроорганізми (біфідобактерії, лактобацили, лактококи, пропіоновокислі бактерії та ін.) спрямовують свій метаболізм на ферментацію вуглеводів, які надходять у кишечник з їжею, і полісахаридів слизу, що синтезуються клітинами кишечника. Коротколанцюгові жирні кислоти (переважно

оцтова, молочна, пропіонова, масляна), що продукуються при цьому, є фізіологічними для організму людини, зміцнюють кишковий бар'єр, підтримують на оптимальному рівні баланс різних таксонів мікробіоти, знезаражують середовище кишки, модулюють імунну систему.

**Протеолітичні** (гнилісні) мікроорганізми (протей, псевдомонади, ешерихії, клостридії, бацили та ін.) активно метаболізують білкові субстрати та амінокислоти з утворенням широкого спектру токсичних речовин, таких як аміак, аміни та ін., багато з яких сприяють розвитку діареї, позеленінню фекалій, мають канцерогенні властивості.

За **характером локалізації** нормальну мікробіоту поділяють на мукозну, пристінкову та просвітну.

**Мукозна** біота (М-біота) міцно зв'язана з муциновим шаром, який покриває плівкою епітеліальні клітини слизових оболонок. Вона існує у вигляді мікроколоній та є у фізіологічному, структурному та функціональному відношенні невід'ємним компонентом приєпітеліальних біоплівків. М-біота — найцінніша частина мікробіоти для макроорганізму. У нормофізіологічних умовах вона представлена облігатними мікроорганізмами, що виконують у синергізмі з іншими компонентами біоплівків найбільш значні фізіологічні функції.

Структурний зв'язок мікробіоти мукозного шару та кишкового епітелію реалізується через специфічні рецептори на клітинах слизової оболонки, до кожного з яких адгезуються певні мікроорганізми. Клітини цих мікроорганізмів містять на своїй поверхні лектини або адгезини, які комплементарні епітеліальним рецепторам. Своєрідність рецепторів є генетично детермінованою у кожного індивідуума.

**Пристінкова** мікробіота об'єднує мікроорганізми, які слабо зв'язані зі стінками порожнини, а **просвітна** (порожнинна) мікробіота зовсім не фіксована.

Розташування мукозної та пристінкової мікробіоти відповідає ступеню анаеробіозу: облігатні анаероби (біфідобактерії, бактероїди, пропіоновокислі бактерії) займають нішу у безпосередньому контакті з епітелієм, далі розташовуються аеротолерантні анаероби (лактобацили), ще вище факультативні анаероби, а потім — аероби.

### 11.1.3. Формування кишкової мікробної екосистеми в онтогенезі

Хоча склад мікробіоти може змінюватись в залежності від харчування, способу життя та віку, мікробний біоценоз кишківника людини значною мірою генетично зумовлений (бактерії розпізнаються рецепторами, локалізованими в муциновому шарі). Наприклад, у однояйцевих близнюків виявлена майже повністю ідентична анаеробна і аеробна мікробіота.

Найважливішою фізіологічною структурою, що формується в організмі жінки в період вагітності, є плацента. Основна функція плаценти спрямова-

на на постачання плоду необхідних ресурсів для повноцінного розвитку. До останнього часу вважали, що внутрішньоутробний розвиток відбувається за стерильних умов, які забезпечуються плацентою. Здатність мікробіоти вагітної жінки долати плацентарний бар'єр, доведена у 2012 році групою вчених з університету Валенсії, які виявили бактерії в меконії немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину.

На даний момент за допомогою метагеномного аналізу в плаценті виявлено бактерії п'яти основних філумів: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* та *Fusobacteria*. Цікавим є факт, що виявлені в плаценті бактерії відрізнялись від кишкових та вагінальних мікросимбіонтів, проте були ідентичними таким, що представлені у складі біоценозу ротової порожнини.

Механізм, шляхом якого мікроорганізми з ротової порожнини потрапляють в плаценту, є недостатньо вивченим. Припускають, що в цьому процесі беруть участь дендритні клітини ротової порожнини. Оскільки слизова оболонка ротової порожнини містить чисельні популяції рециркулюючих дендритних клітин, вони можуть брати участь у процесі переносу бактеріальних клітин у плаценту. Доведено, що амніотична рідина здатна пригнічувати активність *toll*-подібних рецепторів, що регулюють вроджену протимікробну імунну відповідь, у зв'язку з чим бактерії ротової порожнини, транслоковані в плаценту, можуть бути першими колонізаторами плоду. Таким чином, мікробіота вагітної жінки може забезпечувати пренатальну колонізацію біотопів плоду і стимулювати розвиток мукозальної імунної системи дитини ще до її народження.

Фрагменти клітин індигенних мікроорганізмів, які постійно з'являються у біотопах вагітної жінки, впливають на імунну систему самої матері, а також здатні проникати у виличкову залозу плоду, і формувати при цьому толерантність до мікробіоти матері. Припускається, що механізм формування толерантності організму новонародженого до облигатної мікробіоти матері реалізується через формування пулу наївних CD8+ T-супресорних клітин, які потім, стикаючись із конкретною мікробіотою, перетворюються на регуляторні клітини, що забезпечують толерантність імунної системи до представників симбіотичної мікробіоти. В останні тижні вагітності біоценоз пологових шляхів матері дещо модифікується у бік збільшення концентрації облигатних представників мікробіоти, особливо біфідобактерій. Кишкові штами біфідобактерій і лактобацил також виявляються на шкірі ареолу молочних залоз.

При серйозних хронічних дисбіотичних відхиленнях у матері (наприклад при тривалому використанні антибіотиків, різних захворюваннях) імунна система плоду може формувати толерантність до умовно-патогенних мікроорганізмів.

Суттєву роль у формуванні повноцінного мікробіому дитини відіграє спосіб народження. Встановлено, що склад фекальної мікробіоти дітей, народжених природнім шляхом, був близьким до вагінальних спільнот матері з переважанням видів родів *Lactobacillus*, *Prevotella* та *Atopobium*. У дітей, народжених шляхом

кесаревого розтину, бактеріальний склад фекальної мікробіоти був близьким до мікробіому шкіри матері з переважанням бактерій родів *Staphylococcus* та *Corynebacterium*.

Грудне молоко матері є ключовим фактором, що сприяє селективній проліферації у травному тракті дитини найбільш фізіологічної для її організму мікробіоти.

У першу добу після народження дитини у її відносно відкритих порожнистих органах, у тому числі у товстій кишці, міститься багато кисню і тому спочатку відбувається більш активне заселення аеробною мікробіотою. Цей період, який триває 7–10 днів, інколи більше, називають фазою транзитного дисбіозу.

Розвиток аеробів у товстій кишці врешті призводить до зниження в ній окисно-відновного потенціалу та створення більш сприятливих умов для розмноження анаеробних бактерій. До кінця першого тижня помітно підвищується кислотність шлункового соку, збільшується синтез власних імунних факторів, за рахунок місцевої стимуляції кишкової стінки, молоко матері чинить біфідогенну дію, що сприяє росту біфідобактерій. Врешті анаеробні цукролітичні бактерії поступово витісняють аеробну мікрофлору. Набуваючи селективних переваг, цукролітичні анаероби швидко збільшують свої популяції, прикріплюючись до рецепторів, специфічних для їхніх адгезинів.

Тривалість процесу формування приєпітеліальних біоплівок точно не встановлена. Даний процес є повільним і залежить від таких чинників, як спосіб народження, сформованість рецепторів, якість грудного молока, екологія зовнішнього середовища та ін.

На першому етапі фізіологічної колонізації епітелію провідна роль належить лактобацилам. Як відомо, дані мікроорганізми домінують у урогенітальному тракті здорових жінок та, відповідно, першими проникають у кишечник. Крім того, лактобацили є більш толерантними до кисню, ніж біфідобактерії.

При активному рості лактобацил із товстої кишки практично зникає кисень, підвищується кислотність товстокишкового вмісту, накопичуються антимікробні метаболіти, починається заселення периферійних лімфоїдних органів лімфоцитами та синтез власних антимікробних білків та пептидів.

У результаті зброджування олігоцукрів грудного молока лактобацили продукують лактат і, у невеликих кількостях, ацетат, які є легкодоступними та цінними поживними інгредієнтами, що інтенсивно використовуються колоноцитами у рамках циклу Кребса і глікогенезу в якості зручного енергетичного та структурного матеріалу. Адсорбуючи синтезовані мікроорганізмами метаболіти, клітини епітелію стають менш залежними від постачання субстратами з кровоносної системи та отримують можливість перейти на більш ефективний шлях метаболізму, минаючи етап гліколізу.

Епітелій, у свою чергу, отримуючи від мікробіоти корисні метаболіти, намагається зберегти своїх симбіонтів і активізує їх діяльність за рахунок підвищення

продукції келихоподібними клітинами муцину, котрий є рiстстимулювальним субстратом для цукролітичних анаеробів.

Після запуску лактобацилами каскаду трофічних взаємовідносин з епітелієм створюються умови для більш активного розмноження інших популяцій фізіологічних цукролітиків.

Все це призводить до просторового перегрупування популяцій різних видів. При цьому більш анаеробні бактерії (біфідобактерії, пропіоновокислі бактерії) розташовуються у зоні, що безпосередньо прилягає до епітелію. Такий близький контакт біфідо- та пропіонібактерій є сприятливим і для колоноцитів оскільки ацетат і пропіонат активніше адсорбуються та використовуються епітеліальними клітинами, ніж лактат. Лактобацилярна популяція з першого переходить у другий шар, який прикриває колонії облігатних анаеробів.

У складі мікробіоценозу практично здорових дітей завжди міститься деяка кількість умовно патогенних мікроорганізмів. Рівень їх у нормі не перевищує 5%. Включення умовно патогенних бактерій у склад біоплівки є неминучим та певною мірою необхідним. Неминучим через те, що вони постійно потрапляють іззовні, а необхідним — оскільки вони сприяють стимуляції імунітету за рахунок невеликого антигенного подразнення.

#### 11.1.4. Основні функції нормальної мікробіоти травного тракту

До основних функцій нормобіоти травного тракту можна віднести:

- протиінфекційний захист (колонізаційна резистентність);
- біосинтетичну;
- травну;
- трофічну;
- енергетичну;
- детоксикаційну;
- забезпечення первинної імунологічної толерантності до харчових антигенів
- регуляторну.

**Колонізаційна резистентність** — це комплекс механізмів підтримання стабільності мікробної екологічної системи. Реалізується він через спільну діяльність організму людини та його фізіологічної аутомікробіоти і спрямований на попередження надмірного розмноження популяцій мікробів, не властивих біотопу, а також прояву ними колонізаційної властивості.

Механізм участі нормобіоти у реалізації колонізаційної резистентності макроорганізму багатофункціональний. Він, насамперед, проявляється у вигляді прямого впливу індигенної мікробіоти на клітини умовно-патогенних представників. Індигенна мікробіота здійснює синтез бактеріоцинів, ензимів, коротколанцюгових жирних кислот, атрактантів і репелентів, лізоциму, перекису водню, руйнує токсини, інактивує небажані ферменти, запобігає транслокації живих клітин патогенних мікроорганізмів у лімфатичні вузли, кров і субепітеліальні органи та тканини.

Нормообіота здійснює активну конкуренцію для умовно-патогенних мікроорганізмів за поживні субстрати та місця адгезії. Окремі метаболіти фізіологічної мікробіоти, а також ферменти поверхневих структур її клітин, що комплементарні рецепторам епітеліоцитів, екранують їх і перешкоджають адгезії патогенної мікробіоти до епітелію. Низькомолекулярні метаболіти та короткі пептиди грають роль репелентів щодо ряду патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Облігатно анаеробна цукролітична бактеріальна мікробіота, що колонізує приепітеліальний шар кишечника, еволюційно найдавніша. Основним енергетичним процесом для неї є бродиння, яке відбувається без участі кисню. Донором і акцептором електронів у даному процесі є органічні речовини. Будова слизової оболонки з її війками, криптами, шаром слизу, що виробляється келихоподібними клітинами, є ідеальним місцем для створення умов анаеробіозу. Дана група є найзручнішою і для господаря, оскільки не прагне до прориву кишкового бар'єру та розширення меж проживання за рахунок транслокації у внутрішнє середовище.

Кишкова нормобіота бере також активну участь у противірусному захисті організму-господаря. Припускається, що дана функція реалізується завдяки феномену молекулярної мімікрії.

Ефективним механізмом антивірусної активності є інтенсивна стимуляція нормобіотою місцевого імунітету у кишечнику, а також позитивний вплив на системний імунітет. Противірусну активність мають такі метаболіти нормобіоти, як перекис водню (що синтезується окремими видами лактобацил) і специфічні бактеріоцини (пропіоніни). Ще один механізм противірусного захисту полягає у синтезі багатьма бактеріями ферментів, що руйнують нуклеїнові кислоти вірусів (ДНКаз, РНКаз).

Важливим механізмом участі нормобіоти у підвищенні колонізаційної резистентності господаря є активація імунної системи. Зв'язок макроорганізм — мікробіота формується з моменту народження дитини та залишається нерозривним все життя. Характерно, що ділянки максимального концентрування індигенної мікробіоти в організмі людини асоціюються з наявністю вторинних організованих лімфоїдних утворів. У кишечнику, що містить близько 60% індигенної мікробіоти, зосереджено до 85% лімфоїдної тканини слизових оболонок. Лімфоїдні утвори кишечника включають лімфоїдні фолікули та пейєрові пляшки. Міжфолікулярна лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, містить Т-клітини, В-клітини та плазмоцити, макрофаги та інші ефекторні клітини імунної системи.

Процеси формування локального імунітету та первинного становлення нормобіоценозу проходять паралельно. У кишечнику новонародженого у перші дні життя відсутні імуноглобули. Їх синтез починається тільки з моменту заселення мікробіотою та місцевої антигенної стимуляції лімфоїдної тканини. Становлення власної продукції секреторного імуноглобуліну А у здорового

новонародженого відбувається лише до 1 місяця життя, а визрівання імунної системи — до 2-х років, тобто в той час, коли і закінчується формування постійних мікробіоценозів кишечника.

На гнотобіонтних тваринах показано, що відсутність індигенної мікробіоти призводить до порушення диференціювання та дозрівання лімфоцитів, неможливості реалізації гіперчутливості сповільненого типу, зниженні продукції інтерлейкінів, у результаті чого не формується клітинна імунна відповідь. Після заселення кишечника гнотобіонтів мікробіотою реактивність лімфоцитів відновлюється.

Перша лінія імунного захисту реалізується за рахунок клітин вродженої імунної системи, на які багата сполучна тканина слизової оболонки. Вона містить багато фагоцитів, тучних клітин і лімфоцитів, частина з яких розсіяна у тканинному матриксі, а інша формує агрегати.

Агрегати лімфоцитів, відомі під назвою пейєрових бляшок, найчисленніші у клубовій кишці. Антигени з просвіту кишки можуть проникати у пейєрові бляшки через спеціалізовані М-клітини. Ці клітини локалізуються безпосередньо над лімфатичними фолікулами у слизовій кишечнику та респіраторного тракту.

Процес презентації антигенів за посередництва М-клітин набуває особливого значення під час лактації, коли антитілопродукуючі клітини з пейєрових бляшок мігрують у молочну залозу та секретують антитіла у молоко, забезпечуючи у такий спосіб новонародженого пасивним імунітетом проти патогенів, з якими контактує мама.

У пейєрових бляшках кишечнику переважають В-лімфоцити, які складають до 70 % клітин. Більшість плазматичних клітин слизових оболонок продукують імуноглобулін А, у той час як клітини, що секретують імуноглобуліни G та M, переважно локалізовані в інших тканинах.

Імуноглобуліни, що виробляються у кишечнику, залучені у складний механізм контролю за складом і функціональною активністю кишкових мікроорганізмів.

Секреторні імуноглобуліни грають важливу роль у місцевому імунітеті кишечнику: IgA1-антитіла за рахунок важких ланцюгів, які мають хімічну спорідненість з мукозою, забезпечують формування моношару імуноглобулінів на поверхні слизової оболонки. Імуноглобуліни субкласу IgA2 не мають спорідненості до слизової оболонки, потрапляють у просвіт кишечнику та діють як перша ланка імунного захисту. Клітини індигенних лактобацил і біфідобактерій, на відміну від умовно-патогенних мікроорганізмів, не нейтралізуються імуноглобулінами, що свідчить про їх високу фізіологічність для організму.

Нормальна мікробіота слабо імуногенна для господаря. Деякою мірою це пояснюється тим, що клітини слизових оболонок характеризуються поляризованою експресією toll-like рецепторів, відповідальних за розпізнавання молекулярних патернів мікроорганізмів. Експресія цих рецепторів може посилюватись у відповідь на медіатори запалення.

Імуностимуляторну дію нормобіоти найбільшою мірою пов'язують із пептидогліканами та тейхоевими кислотами клітинних стінок грампозитивних бактерій (насамперед біфідобактерій та лактобацил). Певний внесок у сумарну імуностимуляторну активність вносить і ліпополісахарид клітинної стінки грамнегативних бактерій (бактероїдів, фузобактерій, ешеріхій та ін.). Він здатен індукувати синтез інтерлейкінів, інтерферонів, фактору некрозу пухлин. З іншого боку, підвищений вміст ліпополісахариду має виразний імуносупресивний вплив.

Імунна система слизових оболонок активно взаємодіє з системним імунітетом. Зокрема стимуляція імунної відповіді слизових може приводити до мобілізації імунних клітин як у слизовій, так і у масштабах всього організму, зупиняючи патогенні мікроорганізми ще до їх транслокації у внутрішнє середовище.

Провідна роль у колонізаційній резистентності відводиться адгезивним властивостям нормо біоти. Кожний мікроорганізм, що потрапляє у травний тракт, намагається прикріпитися до кишкового епітелію.

Механізми адгезії, що сформувалися в процесі еволюції, дуже різноманітні. Вони можуть реалізовуватися як за рахунок неспецифічних взаємодій (електростатичні, полярні, гідрофобні, іонні контакти, прикріплення за допомогою війок та ін.), так і за рахунок надзвичайно міцних ліганд-рецепторних взаємодій.

Для встановлення адгезивного контакту мікробна клітина та клітина-мішень насамперед повинні здолати електростатичне відштовхування, оскільки їх поверхні заряджені негативно. Індигенні цукролітичні бактерії мають необхідний ферментативний апарат для відщеплення негативно заряджених фрагментів.

Крім того, багато індигенних бактерій мають специфічні лігандні структури (адгезини) за допомогою яких прикріплюються до строго визначених (комплементарних) рецепторів, розташованих на епітелії. Своєрідність цих рецепторів детермінується генетично та специфічна у кожного індивідуума. Так, у грампозитивних бактерій у якості адгезинів часто виступають ліпотейхоеві кислоти. Також у грампозитивних бактерій роль адгезинів можуть виконувати лектини. Принциповою особливістю лектинів є їх здатність вибірково розпізнавати й зворотно зв'язуватися з глікозильними групами вуглеводних компонентів без зміни їх структури. Практично будь-який мікроорганізм здатний синтезувати набір лектинів з різною вуглеводною специфічністю, локалізацією та біологічною активністю. Лектини забезпечують не тільки здатність мікроорганізмів взаємодіяти з еукаріотичними клітинами, але й брати участь у міжклітинних взаємодіях у популяціях.

Функцію рецепторів у процесі адгезії виконують вуглеводні або пептидні фрагменти, локалізовані на епітеліоцитах. Епітелій товстої кишки містить рецептори, до яких можуть прикріплюватись не лише корисні мікроорганізми, але й умовно-патогенні. Багато з цих рецепторів призначені для розпізнання епітелієм окремих гормонів та інших сигнальних молекул, схожих за будовою й окремими властивостями з деякими бактеріальними токсинами.

Важливу роль у процесах адгезії відіграють капсульні полісахариди, синтезовані, зокрема, окремими штамми біфідобактерій, лактобацил і пропіонібактерій.

У більшості грамнегативних бактерій молекули адгезинів знаходяться в дистальних відділах пілей.

Адгезія мікроорганізму до епітелію слугує сигналом до перебудови метаболізму та запуску каскаду реакцій, як у бактерій, так і у макроорганізму.

Таким чином, адгезія є одним з найважливіших факторів, за допомогою яких мікробіота здатна колонізувати біотопи людини.

**Біосинтетична функція нормобіоти.** Особливу роль у процесі взаємодії мікробіоти й організму людини відіграють мікробні низькомолекулярні метаболіти, здатні суттєво впливати на організм господаря через модуляцію різних фізіологічних реакцій.

Велике значення мають коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) з довжиною вуглецевого ланцюга від 2 до 6 атомів.

В організмі людини особливу увагу звертають на вміст КЛЖК, синтезованих представниками облігатної цукролітичної нормобіоти: оцтову, молочну, пропіонову та масляну кислоти.

За фізіологічних умов синтез КЛЖК відбувається з мінімальним накопиченням їхніх ізоформ, які утворюються переважно з білкових продуктів гнилісною мікробіотою. Збільшення концентрації ізокислот свідчить про порушення складу мікробіоти на користь протеолітичних умовно-патогенних мікроорганізмів.

Коротколанцюгові жирні кислоти беруть участь у секреції слизу, регуляції іонного обміну, пригніченні зростання умовно-патогенних мікроорганізмів і стимулюючому впливі на цукролітичні бактерії, інактивації шкідливих метаболітів і ферментів тощо.

З розпадом КЛЖК утворюється високий пул енергії, що дозволяє розглядати їх у якості додаткового автономного джерела енергії для кишкового епітелію та стимулятора його проліферації. Встановлено, що зниження синтезу або ступеня їх утилізації епітелієм призводить до розвитку виразкового коліту та інших запальних захворювань кишечника, а також функціональних хвороб, таких як синдром подразненої товстої кишки.

Концентрація КЛЖК у товстій кишці дорослої людини складає 60–150 ммоль/л. У новонародженої дитини КЛЖК у товстій кишці практично відсутні. Їх кількість стрімко зростає з 20–30 дня життя до 70–80 ммоль/л. Дорослих значень досягає до 2-х років. Щоденно у кишечнику утворюються від 200 до 1000 ммоль КЛЖК. Більша частина КЛЖК всмоктується. Зазвичай із калом виводиться не більше 5 % від їхньої загальної кількості. Всмоктування КЛЖК відбувається за участі активних транспортних систем колоноцитів. Їх адсорбція тісно пов'язана зі всмоктуванням натрію, кальцію, магнію, хлору, гідрокарбонатних іонів. Продуктами метаболізму КЛЖК в епітелії ободової кишки є ацетооцтова, β-оксимасляна кислоти, вуглекислий газ і вода.

Із летких КЛЖК в усіх вікових групах переважає ацетат. Співвідношення С2: С3: С4 (ацетат: пропіонат: бутират) у товстій кишці дорослої людини складає приблизно 60:25:15.

КЛЖК є регуляторами моторики травного тракту. Підвищуючи у кишці осмотичний тиск, вони можуть виконувати роль «ендогенних проносних» і регулювати випорожнення у кишечнику. У проксимальних відділах тонкої кишки КЛЖК стимулюють рецептори спеціалізованих клітин, які виробляють регуляторний пептид, що уповільнює моторику як товстої, так і тонкої кишок. Вироблення регуляторного пептиду лежить в основі «ілеоцекального гальма», що уповільнює моторику при потраплянні в товсту кишку недоперетравлених жирів. У дистальних відділах товстої кишки ефект КЛЖК протилежний. Вони стимулюють рецептори клітин, які виробляють гістамін, котрий, діючи на 5-НТ4-рецептори аферентних волокон блукаючого нерва, ініціює рефлекторне прискорення моторики.

З недостатністю КЛЖК пов'язують розвиток таких захворювань, як адено-карцинома, артеріальна гіпертензія, антибіотико-асоційована діарея, інтоксикаційний синдром, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, рак шлунка та яєчників.

**Травна функція нормобіоти** реалізується через синтез різноманітних ферментів, що метаболізують ліпіди, вуглеводи, холестерин та інші компоненти. Нормобіота впливає на диференціювання та регенерацію епітеліальної тканини, транзит нутрієнтів, газовий склад кишечника.

**Детоксикаційна функція нормобіоти.** В організмі людини розрізняють два основні детоксикуючі компоненти — печінку, яка здійснює антиоксидантний захист організму через окиснювальні реакції, та нормобіоту, яка використовує для детоксикації гідролітичні відновлювальні процеси.

Нормобіота першою вступає у контакт з токсичними сполуками, що надходять в організм. Виділяють три основні механізми мікробної детоксикації різних токсичних субстанцій: біотрансформація з утворенням нетоксичних кінцевих продуктів; утворення проміжних метаболітів, які піддаються швидкій деструкції печінкою; зміна полярності сполук, що призводить до зміни швидкості їх видалення з організму.

Таким чином, нормальна мікробіота перебуває у безпосередньому зв'язку з макроорганізмом. Разом з тим, вона є високочутливою індикаторною системою, яка реагує кількісними та якісними порушеннями на зміни в макроорганізмі.

## 11.2. Мікроекологічні порушення (дисбіоз)

Еволюційно сформована система макроорганізм — нормальна мікробіота існує під постійним впливом різноманітних факторів довкілля, до яких можуть бути віднесені: харчування, сезон, професія, хірургічне втручання, рентгено-, радіо- та хіміотерапія тощо. Всі ці фактори (кожен окремо або в комплексі)

можуть негативно впливати на динамічну рівновагу між макроорганізмом та його мікробіоценозом, що призводить до дисбіотичних порушень (дисбіозу). **Дисбіоз** слід розглядати як зміну мікробіоценозів різних біотопів людини, яка виражається у порушенні інфраструктурного співвідношення анаероби / аероби, популяційних змінах чисельності та складу бактеріальних видів біотопів, у тому числі у появі нерезидентних для даного біотопу видів (контамінація, транслокація), зміні їхньої метаболічної активності, що є наслідком та (або) одним з патогенетичних механізмів багатьох патологічних станів.

Особлива увага приділяється дисбіотичним порушенням у біотопах шлунково-кишкового тракту, в якому на сумарній площі слизової оболонки, що складає 400 м<sup>2</sup>, сконцентровано біля 60 % аутомікробіоти.

Розвиток дисбіозу характеризується не тільки кількісними та якісними змінами у складі нормофлори, а й змінами топографії розселення окремих компонентів біоценозу, що призводить до порушення метаболічних та енергетичних зв'язків між окремими популяціями мікробіоти, а також між нормобіотою в цілому і макроорганізмом.

До факторів, які призводять до змін у складі нормальної мікробіоти, можна віднести: вік людини, характер харчування, зміну екологічних та кліматичних умов, емоційний стан (стреси), — це, так звані, первинні дисбіоз. Зміни в складі мікробіоти можуть бути наслідком певних захворювань або їхньої терапії. Такий дисбіоз називають вторинним.

Зі старінням організму практично у всіх людей похилого віку спостерігається **віковий дисбіоз**, який супроводжується порушенням моторики кишечника, посиленням всмоктування продуктів метаболізму мікроорганізмів, що впливає на обмін холестерину і жовчних кислот. Продукти, які повинні виводитися з організму через кишечник, затримуються, внаслідок чого збільшується кількість мікроорганізмів у нестерильних ділянках організму, змінюється їх склад та властивості (з'являються ферментативно дефективні штами кишкової палички, її гемолітичні та капсульні форми).

З віком відмічають різке зменшення муцину і зниження кислих мукополісахаридів на поверхні слизової оболонки кишків і в її покривних клітинах. Як фактор, що зумовлює зміни адгезії, слід розглядати і порушення гормонального гомеостазу, оскільки гормони індукують зміни синтезу рецепторів для бактерій і модифікують здатність відповідних клітин макроорганізму зв'язувати клітини бактерій. З віком змінюється імунореактивність, яка характеризується зниженням кількості IgA, значення якого в захисті від патогенних збудників пов'язують з пригніченням адгезії і колонізації.

**Харчовий дисбіоз** спостерігається при зміні режиму та характеру харчування. При харчуванні переважно молочними продуктами збільшується кількість ацидофільних бактерій, цитробактера, грибів і зменшується кількість кишкової палички та спороутворюючих мікроорганізмів. При м'ясній дієті, навпаки, збільшується кількість клітин кишкової палички і спороутворюючих аеробів,

а кількість ацидофільної мікробіоти — зменшується. Причинами зміни складу і властивостей мікрофлори при різних харчових режимах є зміни біохімічних процесів у товстій кишці.

**Сезонний дисбіоз** пов'язують з коливаннями температурного режиму і зміною харчування (тобто можна вважати, що це змішаний дисбіоз). Залежно від температури можуть змінюватись біологічні властивості мікроорганізмів. З підвищенням зовнішньої температури популяція мікроорганізмів може зазнавати фазової перебудови, переходячи з латентного стану в активний, що супроводжується інтенсифікацією епідемічного процесу. Зокрема, збільшення кишкових захворювань збігається з підвищенням температури. При цьому активуються як самі збудники захворювань, так і шляхи їх передачі. У більшості випадків зимовий дисбіоз супроводжується закріпом, а літній, навпаки, — проносом.

До первинного дисбіозу відносять також дисбіотичні зміни, які виникають у практично здорових людей під впливом **стресових** ситуацій. При стресі в умовах гіпоксії слизової оболонки відбувається переключення метаболізму епітеліоцитів з циклу Кребса на анаеробний гліколіз з активацією гексозомонофосфатного шунта. При цьому синтезовані симбіонтною мікробіотою КЛЖК перестають використовуватись колоноцитами в якості основного джерела енергії, оскільки вони переходять на метаболізм ендогенної глюкози. Крім того, при гіпоксії епітелію відбувається погіршення продукції та якості слизу як основного середовища проживання мукозної біоти. Це призводить до зміни метаболічних взаємовідносин з облігатними представниками. Додатковим фактором, який може призвести до відторгнення облігатної анаеробної мікробіоти, є продукція, у результаті активізації гексозомонофосфатного шунта, токсичних метаболітів кисню. В остаточному підсумку формуються та розвиваються мікроекологічні порушення, що запускають каскад патологічних змін в інших органах та тканинах.

При стресовому стані мікробна відповідь у кишечнику супроводжується видовою перебудовою, порушенням екологічного бар'єру та створенням умов для колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами. Стресові зміни найбільше відбиваються на травному апараті та імунологічному статусі людини. Так, зміни у травному тракті визначаються ослабленням перистальтики кишок, порушенням їхньої бар'єрної функції через морфофункціональні зміни слизової оболонки. До того ж стресова ситуація зумовлює зміни як адгезивних властивостей бактерій, так і адгезивності макроорганізму. Поверхневий шар слизу слизової оболонки кишок, який складається з муцину, відіграє суттєву роль у багатофакторному процесі адгезії бактерій на її поверхні. Фізико-хімічний стан муцину легко може бути порушений жовчаними кислотами, протеолітичними ензимами, коливаннями рН. При стрес-реакції відмічають різке зменшення муцину і зниження кислих мукополісахаридів на поверхні слизової оболонки кишок та в її покривних клітинах. Як фактор, що зумовлює зміни адгезії в стресових ситуаціях, слід розглядати і порушення гормонального гомеостазу, оскільки гормони індукують

зміни синтезу рецепторів для бактерій і модифікують здатність відповідних клітин макроорганізму зв'язувати бактеріальні клітини. При стресовому стані змінюється імунореактивність, яка характеризується зниженням кількості IgA, значення якого в захисті від патогенних збудників пов'язують з пригніченням адгезії та колонізації.

Зниження імунологічної резистентності макроорганізму може суттєво вплинути і на топографічний розподіл окремих груп мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті, що є важливим з точки зору ендогенної контамінації і метаболічних наслідків підвищеного бактеріального росту в тонкій кишці. Слід відзначити, що при стресових реакціях у людини порушуються практично усі види обміну.

У більшості випадків до первинного дисбіозу відносять зміни в складі мікрофлори кишок, які не супроводжуються вираженими клінічними ознаками, не потребують спеціального лікування і здебільшого зникають самостійно при усуненні фактора, який спровокував ці зміни.

До окремо виділеної форми дисбіозу слід віднести зміни в складі нормальної мікробіоти, які виникають під впливом *іонізуючого опромінення*.

З другої половини ХХ ст. внаслідок розвитку атомної промисловості і енергетики, медичної та побутової радіаційної апаратури безперервно зростає надходження у довкілля радіоактивних речовин. Випробовування ядерної зброї, аварії на ядерних установках, недбале користування радіаційним обладнанням — все це призводить до появи великих та малих регіонів з підвищеним рівнем радіації. Вплив іонізуючого опромінення на організм людини не залишається непоміченим, причому ймовірність виникнення патологічних змін зростає з підвищенням дози опромінення.

Реакція травного тракту на опромінення — це сукупність складних змін, які вражають слизову оболонку кишок, порушують кровообіг у судинах, змінюють секрецію, моторику і процеси всмоктування. В клітинах слизової оболонки різко пригнічується синтез білків та ферментативна активність, спостерігається масова загибель епітеліальних клітин, знижується їх поділ. При малих дозах опромінення в кишечнику збільшується кількість кишкової палички, стафілококів, протей, клостридій і знижується вміст лактобацил. Кількість дріжджів та бактероїдів залишається незмінною.

Після опромінення суттєво зростає ступінь проникності стінок кишок, що полегшує надходження з травного тракту в кров токсичних продуктів, які виробляють шкідливі мікроорганізми. В мікробній інтоксикації, при променевої хворобі, певну роль відіграють токсини клостридій, стафілококів, стрептококів та інших бактерій, тобто токсини всіх мікроорганізмів, які знаходяться на слизовій оболонці. Важливо, що ці бактерії здатні вступати в асоціативний зв'язок із слизовою оболонкою кишок, і, напевно, діарей, яка виникає при гострій променевої хворобі, пов'язана з проникненням у слизову оболонку штамів, які синтезують ентеротоксини. Зниження в кишечнику кількості ешерихій, які

виявляють коліциногенну активність, корелює зі збільшенням кількості патогенних і антибіотикостійких штамів.

При дії високих доз радіації тварини гинуть на 3–4-ту добу, і постпроменевиий дисбіоз не встигає розвинути. Він розвивається поступово, через 6–8 діб після опромінення.

Під впливом іонізуючого опромінення значно знижується резистентність макроорганізму до зараження різноманітними інфекційними агентами. Перебіг інфекційних захворювань характеризується генералізацією процесу, накопиченням значних кількостей мікроорганізмів, переходом хронічного захворювання з латентним перебігом у маніфестуючі гострі форми хвороби, розвитком деструктивно-некротичного запального процесу в тканинах, скороченням тривалості життя та збільшенням летальності.

Щодо впливу іонізуючої радіації на мікробіоту організму людини, можна зробити низку узагальнень, а саме:

- опромінення викликає загибель мікроорганізмів, причому життєздатних клітин буде тим менше, чим вища доза опромінення. В цьому проявляється його летальна дія;
- опромінення виявляє мутагенну дію, що зумовлює появу спадково-змінних форм. До певної міри кількість мутагенів зростає з підвищенням дози;
- мінливість, що зумовлена опроміненням, має ненаправлений, стохастичний характер (серед тих форм, що вижили, зустрічаються мікроорганізми з різними змінами морфологічних, фізіологічних та біохімічних властивостей);
- серед мутантних мікроорганізмів можна виділити форми з негативними (менш життєздатні) і позитивними (більш життєздатні) змінами.

До **вторинних форм дисбіозу** відносять дисбіотичні зміни, які супроводжують основне захворювання або є наслідком його терапії. Про те, що ці зміни вторинні, свідчить той факт, що в перші дні захворювання мікробіота кишок є якісно різноманітною з фіксованим співвідношенням представників нормобіоти на фоні зростання певних видів умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Лише з часом відбувається зниження питомої ваги біфідо- та лактобактерій, порушується рівновага між анаеробною та аеробною мікробіотою. Оскільки колонізаційну резистентність кишок забезпечують анаеробні мікроорганізми, при зниженні їхньої кількості полегшується проникнення патогенних мікроорганізмів крізь слизові оболонки кишок. Крім того, при різних патологічних станах органів травлення відбувається заселення мікроорганізмами верхніх відділів тонких кишок, що є важливою ознакою дисбіозу.

Функціонально-морфологічні зміни в стінках кишок (наприклад, при ентероколіті) сприяють проникненню мікроорганізмів. Крім того, при запальних процесах у тонкій кишці та наявності в ній мікроорганізмів, гальмується інтенсивність регенерації епітелію, розвивається атрофія слизової оболонки, що супроводжується зниженням адсорбуючої здатності епітеліальних клітин. Унас-

лідок порушення мембранного травлення в порожнині кишки накопичуються неповністю гідролізовані продукти, порушується всмокування, підвищується осмотичний тиск, що призводить до появи ентерального синдрому (пронос, бурчання в кишечнику, здуття живота). Одночасно настає дисфункція товстої кишки. Мікробні метаболіти і токсини справляють місцевий та загальний вплив на організм людини. Мікроорганізми втрачають здатність інактивувати травні ферменти, які потрапляють з верхніх відділів травного тракту, тому при дисбіозі кишкові ферменти (ентерокіназа та лужна фосфатаза) фекалій виділяються у великих кількостях.

Не менш важливим наслідком дисбіозу є порушення інтенсивності ендогенного синтезу і засвоєння вітамінів. Порушується також засвоєння заліза, кальцію, біологічно активних сполук, всмокування вуглеводів, жирних кислот, амінокислот та сполук азоту.

Сенсибілізація й алергізація макроорганізму при дисбіозі призводить до тривалого перебігу основного захворювання, збільшення рівня гістаміну, неспроможності ушкодженої слизової оболонки кишки продукувати гістаміназу в достатній кількості для інактивації гістаміногенної мікробіоти.

Лікування цих змін антибіотиками, у свою чергу, призводить до порушень у складі нормального мікробіоценозу.

Динаміка змін мікробіоти кишок залежить від дози антимікробного препарату. При використанні малих та середніх терапевтичних доз антибіотиків кількість умовно-патогенних мікроорганізмів збільшується безпосередньо під час антибіотикотерапії. Застосування антибіотиків широкого спектра дії у високих терапевтичних дозах супроводжується порушенням цілісності біоплівки, аж до її повного зникнення зі значної частини поверхні кишок. Стійкий і виражений дисбіоз розвивається одразу після відміни антибіотиків. Звільнені місця на слизовій кишках займають мікроорганізми довкілля. Ці мікроорганізми відрізняються від представників нормобіоти тим, що вони не здатні виконувати ряд важливих фізіологічних функцій, тому в кишечнику порушуються метаболічні процеси.

Використання антибіотиків призводить до зростання резистентних до них мікроорганізмів. Підвищення рівня антибіотикорезистентних бактерій зумовлено як процесом селективного розмноження, так і передачею R-фактора (фактор резистентності) спорідненим бактеріям.

Слід зазначити, що глобальні зміни складу нормобіоти кишок відбуваються не лише при шлунково-кишкових інфекціях (сальмонельозі, стафілококовому гастроентероколіті, кампілобактеріозі тощо), а й при інфекційних захворюваннях не локалізованих у шлунково-кишковому тракті, наприклад, при гострих захворюваннях органів дихання. При цьому відмічають зниження кількості біфідобіктерій, збільшення кількості *E. coli* і зі зміненими ферментативними властивостями та появу її гемолітичних форм. На більш пізніх етапах захворювання в мікробіоценозі кишок переважають *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*

*aeruginosa* та *P. alcaligenes*. Показано, що мікробіота травного тракту людей відновлюється значно пізніше, ніж настає клінічне одужання.

Усі зміни, що виникають при впливі на макроорганізм тих чи інших факторів, можуть бути більш чи менш виражені, тому в клінічній практиці прийнято визначати **ступінь вираженості дисбіозу** (табл. 11.4).

Таблиця 11.4.

#### Класифікація дисбіозу товстої кишки

I СТУПІНЬ (латентний, компенсований)	Незначні зміни в аеробній частині мікробіоценозу (збільшення або зменшення кількості кишкових паличок). Біфідофлора та лактофлора не змінені. Кишкові дисфункції не реєструються
II СТУПІНЬ (субкомпенсований)	На тлі незначного зниження кількісного вмісту біфідобактерій виявляються кількісні та якісні зміни кишкової палички або інших умовно-патогенних мікроорганізмів
III СТУПІНЬ	Значно знижений рівень біфідофлори ( $10^5$ – $10^7$ КУО/г) у поєднанні зі зниженням лактофлори та різкою зміною рівня кишкових паличок. На цьому тлі створюються умови для прояву патогенних властивостей дисбіозної мікрофлори. Реєструються кишкові дисфункції
IV СТУПІНЬ	Відсутність біфідофлори, значне зменшення лактофлори та зміна кількості кишкової палички, зростання рівня різних видів (в тому числі в асоціаціях) умовно-патогенних мікроорганізмів. Проявляються дисфункції шлунково-кишкового тракту. Можливі серйозні деструктивні зміни кишкової стінки, бактеріємія, сепсис

Основними показниками, що свідчать про розвиток дисбіозу, вважають:

- зміни співвідношення між аеробною та анаеробною мікробіотою;
- зниження вмісту біфідобактерій, лактобацил (або загального рівня анаеробних цукролітичних бактерій);
- зміни співвідношень мікроорганізмів груп облігатних і факультативних представників нормальної мікробіоти;
- збільшення загальної кількості кишкової палички (зі зниженими ферментативними властивостями, лактозонегативних, гемолітичних);
- поява гемолітичних форм мікроорганізмів (ентеробактерій, стафілококів);
- збільшення рівня дріжджеподібних грибів;
- експансія мікробіоти за межі первинної зони локалізації (синдром надмірної колонізації тонкої кишки);
- кількість нуклеазопозитивної мікробіоти у випорожненнях.

Ендонуклеазна активність (ДНК-азна, РНК-азна) є одним з показників патогенності бактерій, що зумовлює деструктивні зміни в ядрах лейкоцитів і свідчить про здатність продукувати  $\alpha$ - і ентеротоксини. Серед представників нормобіоти (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* та ін.), виділених у осіб з дисбіозом, кількість нукле-

азопозитивних бактерій є значно вищою, ніж серед тих же видів, але виділених у здорових людей. Так, у здорових осіб кількість нуклеазопозитивних бактерій у фекаліях не перевищує 1–2% від загальної кількості мікроорганізмів, в той же час у осіб з бактеріологічно підтвердженим дисбіозом цей показник коливається від 15% до 100%.

Своєчасна діагностика дисбіотичних порушень дозволяє обрати правильну тактику їх корекції, попередити поглиблення дисбіотичних розладів, які можуть призвести до серйозних ускладнень.

### 11.3. Препарати для терапії та профілактики дисбіотичних порушень

Життєдіяльність людини неможлива без нормального функціонування єдиного екологічного комплексу макро- і мікроорганізму. За останні 20–30 років зросла кількість різних патологічних станів, в основі яких є порушення нормального мікробіоценозу організму людини і тварин — дисбіоз.

Дисбіоз, як самостійна патологія, або у випадках, коли він ускладнює перебіг інших патологічних процесів, потребує для лікування специфічних препаратів, дія яких базується на підвищенні резистентності макроорганізму і створенні сприятливих умов для відновлення кількісного та якісного складу нормальної мікробіоти, елімінації, або різкому зниженні кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. Як основний компонент таких препаратів, використовують: мікроорганізми — представники облігатної або транзиторної мікробіоти кишечника; їх метаболіти або речовини, що стимулюють ріст нормобіоти. До сучасних засобів для відновлення нормобіоти відносять:

- пробіотики (жива біомаса фізіологічної мікробіоти);
- пребіотики (речовини, що селективно стимулюють ріст фізіологічної мікробіоти у кишечнику);
- синбіотики (комплекс пробіотика та пребіотика);
- біопрепарати метаболічного типу;
- нутрицевтики (поживні субстрати, що сприяють оздоровленню кишечника);
- продукти функціонального харчування (живі мікроорганізми, їхні метаболіти та/або інші сполуки, що позитивно впливають на кишкову мікробіоту).

#### 11.3.1. Пробиотики

*Пробиотики* — препарати на основі живих клітин мікроорганізмів, які здійснюють позитивний вплив на фізіологічні, біохімічні, імунні реакції макроорганізму через оптимізацію та стабілізацію нормобіоти кишкового тракту.

Бактеріотерапія, заснована на принципі використання живих мікроорганізмів, почала інтенсивно розвиватися з кінця 50-х років ХХ ст., коли були відпрацьовані методи і засоби виділення, ідентифікації та культивування анаеробних мікроорганізмів, які складають приблизно 90 % всієї нормобіоти кишечника.

Мікробні культури, що використовуються для конструювання пробіотиків, мають відповідати наступним вимогам:

- мати широкий спектр антагоністичної активності до патогенних мікроорганізмів, при цьому не пригнічувати розвиток фізіологічної мікробіоти;
- бути безпечними;
- мати безпечність для довкілля;
- бути резистентними до шлункового соку, жовчі, фенолу, травних ферментів та інших природних інгібіторів травного тракту;
- мати високу біосинтетичну активність (синтезувати коротко ланцюгові жирні кислоти, вітаміни, полісахариди, бактеріюцини та ін.);
- мати швидку реактивацію та високу швидкість росту у біотопах людини;
- мати імуномодулювальні властивості;
- мати стимулювальну дію на індигенну нормобіоту;
- мати природну резистентність до антибіотиків.

Необхідною умовою при створенні пробіотиків є також здатність культур, що входять до їх складу, зберігати свою біологічну активність щонайменше 12 місяців.

Залежно від технології виробництва сучасні пробіотики поділяють на дві групи: сухі і рідкі.

Сухі пробіотики — це ліофілізовані культури мікроорганізмів. Такі препарати випускають у вигляді порошків, таблеток, капсул, льодяників тощо. Перевагами такої форми пробіотичних препаратів є тривалий термін придатності, стійкість до короткочасної зміни температури та здатність у неактивному стані проходити через шлунок, де більшість вегетативних клітин втрачає свою життєздатність. Недоліками сухих пробіотиків є те, що ліофільне висушування переводить бактерії в стан анабіозу. Відновлення активного стану таких бактерій відбувається упродовж 8–10 год. Однак, за цей проміжок часу більшість компонентів сухого пробіотика виводиться з організму. Ще одним недоліком сухих пробіотиків є втрата молекул, відповідальних за адгезію до епітеліоцитів кишечника, у процесі ліофілізації.

Рідкі пробіотики — це суспензії, які не підлягали висушуванню (ліофілізації). Дані пробіотики містять живі бактерії, а також додаткові інгредієнти: вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, а також продукти метаболізму бактерій, серед яких особливе значення мають КЛЖК, котрі втрачаються при ліофільному висушуванні. Бактерії з рідкої форми пробіотичного препарату перебувають в активному стані, і їх пробіотичний вплив розпочинається вже через 2–3 години після потрапляння в організм.

Слід враховувати, що навіть найактивніші та високоадгезивні пробіотичні мікроорганізми не повинні надовго приживлятися у біотопах людини, і їх фізіологічна роль є транзиторною. Основна функція пробіотичної терапії полягає у відновленні фізіологічного мікробного балансу в біотопі та функцій індигенного мікробіоценозу, індивідуального для кожної людини.

Проникнення пробіотичних організмів у склад кишкової біоплівки слід розглядати як прояв агресії. Біфідобактерії, лактобацили та класичні види пропіоновокислих бактерій позбавлені цих властивостей, тому, потрапляючи у біотопи в складі пробіотиків, не колонізують пристінкові біошари, а створюють умови, сприятливі для відновлення індигенної фізіологічної мікробіоти та її активності.

Механізми реалізації пробіотичного ефекту передбачають:

– Інгібування росту потенційно небезпечних мікроорганізмів у результаті продукування антимікробних субстанцій, конкуренцію з ними за поживні речовини, пригнічення адгезії, активацію імунної реактивності організму. Антагоністична активність реалізується через синтез КЛЖК, перекису водню, лізоциму, антибіотиків, бактеріоцинів тощо.

– Стимуляція росту представників індигенної мікробіоти в результаті продукції вітамінів та інших стимуляторних факторів, нормалізація рН, нейтралізація токсинів.

– Відновлення й оптимізація функціонування біоплівки (через синтез КЛЖК, що є трофічним та енергетичним субстратом для епітеліоцитів), що вистеляє слизову біотопів.

– Вплив на метаболічну активність порушеної нормобіоти, що веде до підвищення або зниження синтезу й активності бактеріальних ферментів і, як наслідок, продукції відповідних метаболітів, які мають здатність місцево або після проникнення у кров та інші біологічні рідини макроорганізму безпосередньо втручатися у метаболічну активність клітин відповідних органів і тканин, модулювати їхні морфо-кінетичні характеристики, фізіологічні функції, біохімічні та поведінкові реакції.

На даний момент створено величезну кількість пробіотичних препаратів, до складу яких входять як монокультури, так і цілі композиції. Загальноновизнаної класифікації пробіотиків не існує, проте в залежності від культур, що входять до їх складу, можна виділити певні категорії:

– пробіотики на основі ендогенних представників нормобіоти (облігатно анаеробної цукролітичної мікробіоти (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) та факультативно-анаеробних (*E. coli*));

– пробіотики на основі транзиторних представників нормобіоти (*Saccharomyces boulardii*, *Aerococcus viridans*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus* та ін.);

– пробіотики на основі рекомбінантних представників нормобіоти (*Bacillus subtilis*, *Lactobacillus*);

– пробіотики на основі композиції штамів представників нормобіоти (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*).

**• Пробиотики на основі ендогенних представників нормобіоти.**

Найбільш розповсюдженими є пробиотики з біфідо-, лактобактерій та кишкової палички або їх композицій (наприклад: Біфідумбактерин, Лактобактерин, Колібактерин, Лінекс та ін.).

Біфідофлора є одним з природних захисних факторів організму. Нормальна мікробіота, яка на 85–98 % складається з біфідобактерій, стимулює у новонароджених захисно-адаптаційні механізми і є надійним бар'єром, який запобігає проникненню умовно-патогенних мікроорганізмів. При порушеннях нормобіоти розвивається стан передхвороби, який може реалізуватися в захворювання при різних обтяжуючих моментах (імунодефіциті, ферментопатії, спадкових захворюваннях обміну речовин, променевих ураженнях, стресових станах та ін.). Захворювання, які пов'язані з кишковим дисбактеріозом, можуть набувати хронічного перебігу з рецидивами. Усе це зумовлює необхідність підтримки оптимального рівня біфідобактерій у кишечнику як у дітей з першого дня життя, так і в дорослих. Промисловий випуск вітчизняного препарату на основі біфідобактерій (Біфідумбактерину) було розпочато в 1971 р. Застосовується він переважно при порушенні кишкової анаеробної нормобіоти і може призначатися з перших днів життя дитини. Використання Біфідумбактерину у немовлят з першого дня життя, особливо тих, які знаходяться на штучному годуванні, і «групи ризику», призводить до нормалізації динаміки формування біфідофлори, зниження проявів діатезу, суттєвого поліпшення стану здоров'я.

При створенні біопрепаратів з аналогів облігатної мікробіоти шлунково-кишкового тракту (біфідо- та лактофлори) в першу чергу звертають увагу на здатність цих бактерій до адгезії на поверхні епітелію кишок. Відомо, що одним з наслідків дисбіозу є оголення епітелію кишок і можливість проникнення ентеропатогенних бактерій крізь незахищені ділянки в кров та органи. Пробиотики на основі бактерій з високою адгезивною активністю забезпечують колонізаційну резистентність кишечника і стійкість до патогенної мікробіоти.

Іншою важливою ланкою в забезпеченні максимального позитивного ефекту пробиотиків є антагоністична активність, яка у біфідобактерій обумовлена сильним кислотоутворенням, продукцією лізоциму та вітамінів групи В.

Найчастіше до складу пробиотиків з біфідофлори входять: *Bifidobacterium adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilum*.

Іншою відомою групою мікроорганізмів, на основі яких створено велику кількість пробиотиків, — є лактобацили. Пробиотики з лактобацил включають: *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, *L. amilovorius*, *L. lactis*, *L. acidophilus*, *L. delbueckii subsp. bulgaricus*, *L. brevis* та ін.

Механізм дії пробиотиків з лактобацил аналогічний до такого у пробиотиків з біфідобактерій. Інгібіторний ефект росту і розмноження патогенних мікроорганізмів, перш за все, пов'язують із сильним кислотоутворенням лактобацил. Їх антагоністична дія також зумовлена продукцією таких антибіотичних речовин,

як лізоцим, молочна кислота та пероксид водню. Індигенні лактобацили стимулюють як локальну, так і системну імунну реактивність макроорганізму. Вони підвищують функціональну активність поліморфоядерних лейкоцитів, стимулюють міграцію моноцитів та активність перитонеальних макрофагів. Пробиотики з лактобацил підсилюють клітинну та гуморальну відповідь, що дає можливість використовувати їх як пероральні ад'юванти. Пробиотики з *L. acidophilus* здатні пригнічувати дію ферментів, які каталізують перетворення проканцерогенів на канцерогени. З метаболічною активністю пробиотиків з лакто- та біфідобактерій пов'язують зниження рівня холестерину в крові людини.

Ще одним постійним мешканцем кишкової мікробіоти є *E. coli*, яку також часто використовують як компонент пробіотичних препаратів. У 50-х роках ХХ ст. Л. Г. Перетцем була проведена робота по створенню колібактерину — пробіотичного препарату з живої культури кишкової палички з антагоністичною активністю. Механізм захисної дії колібактерину багатогранний: конкуренція з патогенами за джерело живлення, колонізаційна резистентність, продукція кислот, накопичення та виведення токсичних метаболітів, ферментативна активність, здатність стимулювати імунітет. Кишкова паличка стала основою для створення інших препаратів — Нормофлорину, Коліфлорину, Севаколу, Мутафлору, Нормофлору тощо.

#### • Пробиотики на основі транзиторних представників нормобіоти.

Феномен мікробного антагонізму став основним критерієм відбору для включення штамів транзиторної кишкової мікробіоти у склад пробиотиків. Не колонізуючи кишкового епітелію, пробиотики даної групи ефективно себе зарекомендували при дисбіозах, що характеризуються домінуванням умовно-патогенної та патогенної мікробіоти.

Особливо вираженими антагоністичними властивостями характеризуються аеробні спороутворювальні бактерії роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. cereus*, *B. polymyxa*, *B. coagulans*, *B. brevis*, *B. megaterium*, *B. pumilus*, *B. laterosporus* та *B. licheniformis*).

Механізм дії пробиотиків з бацил (Біоспорину, Ентерожерміни, Бактисубтилу, Лактоспору та ін.) базується на пригніченні росту патогенної та умовно-патогенної мікробіоти і сприянні формуванню фізіологічного біоценозу. Дані пробиотики представлені у вигляді ліофілізованої біомаси спор бацил, які після короткочасного та часткового контакту із слизовою ротоглотки та стравоходу починають проростати. При проростанні спор бацили виділяють ряд біологічно активних речовин, в першу чергу антибіотичної природи. Відомо біля 200 різноманітних за структурою та механізмом дії антибіотиків, які продукуються різними видами бацил.

Біологічно активні речовини, що продукуються вегетативними клітинами бацил, крім прояву антагоністичних властивостей, позитивно впливають на місцевий та системний імунітет макроорганізму, сприяють селективному росту ендогенної мікробіоти.

Основою пробіотиків з транзиторних представників мікробіоти кишкового тракту використовують також дріжджі (*Saccharomyces boulardii*). *S. boulardii* — еукаріотичні мікроорганізми, які мають генетично детерміновану стійкість до антибактеріальних препаратів, що принципово відрізняє їх від інших пробіотиків і дає можливість їх одночасного використання з антибіотиками.

Основними механізмами дії пробіотиків з *S. boulardii* є:

- антимікробна дія спрямована до умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів (*Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а також *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*; *Enterovirus*, *Rotavirus*);
- антиоксидантна дія зумовлена продукцією протеаз, які розщеплюють токсини (особливо *Clostridium difficile*) і впливають на рецептор ентероцитів, з яким зв'язується токсин;
- антисекреторна дія зумовлена зниженням циклічного аденозинмонофосфату в ентероцитах, що призводить до зменшення секреції води та натрію у кишечнику;
- підсилення неспецифічного імунного захисту за рахунок підвищення продукування IgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів;
- ферментативна дія зумовлена стимулюванням активності лактози, сахарози, мальтози у тонкій кишці.

• **Пробіотики на основі рекомбінантних представників нормобіоти.**

До пробіотиків нового покоління відносять препарати, основою яких є рекомбінантні штами мікроорганізмів із заданими властивостями (Субалін, Коредон). До таких властивостей відноситься продукування пробіотичним штамом різноманітних антибіотикоподібних та гуморальних чинників імунного захисту, гени в яких клоновані на специфічних векторах і передані в штам-носії.

Створено більше десятка рекомбінантних пробіотичних штамів, що несуть гени, відповідальні за синтез  $\alpha$ -,  $\beta$ -, і  $\gamma$ -інтерферонів, різних типів інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ін.), фактор некрозу пухлин тощо. Проте широке впровадження в медичну практику генно-модифікованих штамів мікроорганізмів обмежене можливим непередбаченим впливом на організм людини чи тварини, а також на екосистему.

• **Пробіотики на основі композиції штамів представників нормобіоти.**

Певним прогресом у галузі створення нових видів пробіотиків є полікомпонентні (мультикомпонентні) препарати (Симбітер, Біфіфірм, Лінекс, Ацилакт та ін.). Особливістю мультикомпонентних пробіотиків є наближення їхнього складу до фізіологічного комплексу анаеробно-цукролітичних бактерій природних мікробіотичних ценозів. При створенні мультипробіотиків з біотопів здорових

людей ізолюють біологічно активні штами фізіологічної ноормобіоти, насамперед різні види біфідобактерій, лактобацил і пропіоновокислих бактерій, і на їх основі конструюють полікомпонентні симбіози, що функціонують як єдиний багатовидовий організм, життєздатність і стабільність якого підтримується взаємовигідними метаболічними та енергетичними механізмами регуляції.

Незважаючи на те, що безпека використання препаратів і продуктів пробіотичної серії вважається доведеним фактом, зареєстровані деякі ускладнення в осіб, які тривало приймають окремі пробіотики. Виділяють чотири типи побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з пероральним застосуванням пробіотиків:

- розвиток інфекційних процесів, обумовлених штамми, що входять у склад пробіотика;
- розвиток метаболічних розладів;
- надмірна імуностимуляція лімфатичного апарату кишечника;
- формування нових клонів бактеріальних штамів за рахунок передачі генів, відповідальних за експресію факторів патогенності.

Найбільшу небезпеку становить можливість розвитку інфекції. Слід врахувати, що мікроекологічні порушення сприяють формуванню імунодефіцитних станів, за яких навіть слабо вірулентні мікроорганізми, особливо якщо вони потрапляють у значній концентрації, можуть спровокувати розвиток інфекційних ускладнень.

### 11.3.2. Пребіотики

Пребіотики (препарати на основі стимуляторів росту нормобіоти людини) — це речовини, що не гідролізуються та не адсорбуються у верхніх відділах травного тракту, а слугують субстратом для живлення нормобіоти товстої кишки.

Найвідомішими пребіотиками є наступні сполуки:

- фруктозо-олігосахариди (ФОС);
- фруктани;
- галактоолігосахариди (ГОС);
- лактулоза;
- харчові волокна;
- різні рослинні та мікробні екстракти (морквяний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, гарбузовий, часниковий, дріжджовий та ін.);
- пектини;
- екстракти водоростей.

В пребіотиках міститься багато складних вуглеводів: їх молекули сполучені особливими зв'язками —  $\beta$ -глікозидними. В нашому організмі немає ферментів (бетаглікозидаз), які здатні розщеплювати  $\beta$ -глікозидні зв'язки. Тобто ці вуглеводи потрапляють до товстої кишки неперетравленими, і використовувати їх можуть лише представники облигатно-анаеробної цукролітичної мікробіоти.

Чим більше в продуктах  $\beta$ -глікозидних зв'язків, тим вони досяжніші для пробіотичних мікроорганізмів.

Позитивний вплив пребіотиків реалізується не стільки шляхом селективної стимуляції біфідобактерій і лактобацил, скільки внаслідок збільшення загальної кількості цукролітичних мікроорганізмів та, як наслідок, посилення синтезу КЛЖК.

За рахунок накопичення цих сполук закиснюється середовище, покращуються метаболічні та енергетичні процеси в епітеліоцитах, пригнічуються умовно-патогенні мікроорганізми, знижується інтенсивність гнильних процесів.

Пребіотики залежно від складу препарату розділяють на дві групи:

1. Чисті пребіотики. У даних препаратах як активні компоненти містяться лише пребіотичні речовини. Прикладом таких пребіотиків є сиропи лактулози, що випускаються під різними комерційними назвами, наприклад, Дюфалак, Нормазе, Лактусан та інші.

2. Пребіотики, комбіновані з ентеросорбентами, які зв'язують, утримують та забезпечують виведення різноманітних токсичних сполук у просвіті кишечника. Прикладом комбінованих пребіотиків може бути Лактофільтрум, Максилак та інші.

Прийом деяких пребіотичних препаратів може мати побічні наслідки. Наприклад, лактулоза та інші олігосахариди діють як осматичне проносне. Пребіотики також можуть підсилювати синдром надлишкової мікробної колонізації тонкої кишки. Деякі пребіотики можуть викликати ферментативні порушення у товстій кишці, провокувати коліки, метеоризм, діарею. Такі пребіотики як харчові волокна, можуть слугувати сорбентом для цукролітичної мікробіоти, що розщеплює поліглікани, та сприяти затримці даної групи мікроорганізмів у кишечнику.

### 11.3.3. Синбіотики

Синбіотики (симбіотики) — це препарати, які містять живі культури мікроорганізмів (пробіотики) та речовини, що стимулюють їх ріст (пребіотики). До препаратів симбіотичного типу відносяться: РЕЛА Лайф, Нормоспектрум, Габрифлорин-біфідо та багато інших.

Недостатню ефективність багатьох із цих препаратів пояснюють тим, що ліофілізована біомаса пробіотичних мікроорганізмів значно довше активізується в агресивному середовищі травного тракту, ніж відбувається використання пребіотика власною мікробіотою. Крім того, кількість пребіотика, яку можна ввести в одну дозу біотерапевтичного препарату зі збереженням необхідної кількості мікробних клітин, надто мала, щоб помітно посилити пробіотичний ефект. Більш раціональною є розробка схеми комплексного використання пробіотитів і пребіотиків з урахуванням індивідуального механізму дії *in vivo* кожного з цих препаратів з метою досягнення синергізму їх активності.

Окремо можна виділити **препарати на основі комплексу пробіотика та біологічно активних компонентів**. Останніми роками з'явився досить широкий асортимент біологічно-активних добавок, що містять живі клітини мікроорганізмів і компоненти немікробного походження, який має власну терапевтичну дію (наприклад: лізоцим, імуноглобуліни, вітаміни, морська капуста, соєве молоко, топінамбур, хітозан (аміноцукор, одним з джерел якого є панцир ракоподібних), екстракти овочів чи фруктів).

#### 11.3.4. Метабіотики (Біопрепарати метаболічного типу)

Метабіотики, або біопрепарати метаболічного типу, — це препарати, які не містять живих культур мікроорганізмів, а містять лише продукти їх метаболізму або структурні компоненти клітин, що здатні позитивно впливати на макроорганізм.

Найвідомішим з них є Хілак-форте, розроблений понад 50 років тому у Німеччині. Препарат являє собою екстракт продуктів обміну лактобацил, ентерококів і кишкової палички з додаванням молочної та фосфорної кислот, мінеральних речовин. Тобто він містить комплекси, які покращують трофіку епітелію, що дозволяє використовувати його у лікуванні хворих з метою поліпшення репарації слизової тонкої кишки. Даний препарат застосовують переважно у комплексі, оскільки біологічно активні речовини, що містяться в ньому, метаболізуються у проксимальних відділах кишечника. Тому засоби біологічної терапії на основі продуктів мікробного метаболізму доцільно використовувати в комплексі з пробіотичними культурами.

Препаратами, активним початком яких є структурні компоненти клітин (зокрема, клітинні стінки *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) мікроорганізмів, є Бластолізин та Ліастен, які відносяться до імуномодуляторів із широким спектром дії

Відомі також препарати на основі інактивованих клітин молочнокислих бактерій. Один із механізмів їхньої дії полягає у пригніченні адгезивних властивостей потенційно небезпечної мікробіоти за рахунок екранування інактивованими пробіотиками специфічних рецепторів на епітелії. Основним пробіотичним ефектом інактивованої пробіотичної мікрофлори є стимулюючий вплив на імунну систему, оскільки інактивовані бактерії є потужним джерелом імуногенних сполук, зокрема пептидоглікану.

#### 11.3.5. Нутрицевтики

Нутрицевтики — це група субстратів-фармацевтиків, введення яких в організм сприяє підтриманню нормальної фізіологічної активності слизової оболонки кишки. Основним механізмом їх дії є забезпечення епітеліоцитів енергетичним і пластичним матеріалом. Покращуючи трофіку епітеліоцитів, нутрицевтики

опосередковано впливають і на відновлення нормобіоти макроорганізму. До фізіологічно цінних властивостей нутрицевтиків також відносять імуномодулюючі, цитопротективні та антиоксидантні функції, участь у обмінних процесах, вплив на гормональний обмін.

Найбільш вивчені властивості таких нутрицевтиків, як глютамін, аргінін та інші амінокислоти, коротколанцюгові жирні кислоти, поліненасичені омега-3- та омега-6-жирні кислоти.

### 11.3.6. Продукти функціонального харчування

Продуктом функціонального харчування називають харчовий продукт, який містить як компонент лікарські засоби та/або пропонується для профілактики або пом'якшення перебігу хвороби людини. Такі продукти вживаються за визначеною схемою, тобто в певному об'ємі, впродовж певного терміну. Критеріями «функціональності» продуктів є наявність у їх складі живих культур пробіотичних мікроорганізмів, біфідогенних факторів рослинного, мікробного та тваринного походження, харчових волокон, антиоксидантів тощо.

Серед продуктів функціонального харчування особливе місце займають кисломолочні продукти (Геролакт, Наріне, ацидофільне молоко та багато інших).

Технологію виробництва Геролакту було розроблено у 1984 році вітчизняними науковцями із застосуванням спеціального бактеріального концентрату на основі штаму мікроорганізму, характерного для довгожителів Абхазії. Геролакт — це кисломолочний продукт, який містить бактерії видів *Streptococcus thermophilus* та *Enterococcus faecium*, ячмінно-солодовий екстракт, вітаміни Е (токоферол) та С (аскорбінова кислота).

Тривалі клінічні дослідження кисломолочного продукту «Геролакт» проведені підтвердили його високу ефективність. Було встановлено, що споживання в їжу 400–500 г продукту на добу протягом одного місяця позитивно впливає на стан здоров'я та самопочуття, сприяє зниженню рівня холестерину, нормалізації рівня глюкози в крові, забезпечує потреби організму в легкозасвоюваному кальції, незамінних аміно- і жирних кислотах, сприяє нормалізації роботи серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату, здійснює профілактику захворювань шлунково-кишкового тракту, нормалізує мікробіоту кишківника, нормалізує обмін речовин, забезпечення потреби організму у вітамінах Е та С.

Таким чином, існує широкий арсенал засобів для підтримки та відновлення складу і функціональної активності фізіологічних мікробних систем людини. Раціональне та цілеспрямоване їх застосування, з урахуванням індивідуальних особливостей кожної людини, характеру мікроекологічних порушень і супутніх захворювань, а також складу та біологічної активності препарату є одним з ефективних методів покращення здоров'я людини.

### Питання для самоконтролю

1. Дайте визначення поняттям нормальна мікробіота та дисбіоз.
2. Які характеристичні мікроорганізми притаманні для таких біотопів, як шкіра, кон'юктива ока, дихальні шляхи?
3. Як відбувається формування мікробіоценозу зубів після їх професійної чистки?
4. З яких компонентів складається приепітеліальна біоплівка? Назвіть її основні особливості.
5. Які мікроорганізми входять до групи Doderlein?
6. В чому полягають і від чого залежать вікові особливості вагінального біоценозу?
7. Назвіть представників облігатної, факультативної та транзитornoї мікробіоти товстої кишки.
8. Дайте основну характеристику облігатним анаеробним цукролітичним представникам товстої кишки.
9. Охарактеризуйте представників транзитornoї мікробіоти.
10. Охарактеризуйте формування кишкового мікробіоценозу в онтогенезі.
11. Зазначте основні функції кишкової мікробіоти.
12. Чим характеризуються дисбіотичні зміни залежно від чинника, що їх спричинив?
13. Чим характеризується кожен зі ступенів дисбіозу?
14. Назвіть препарати, що використовуються для усунення дисбіотичних порушень.
15. В чому основна різниця між пробіотиками, пребіотиками та нутрицевтиками?

## РОЗДІЛ 12.

### ІНФЕКЦІЯ ТА ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

#### 12.1. Біологічні основи інфекційного процесу бактеріальної етіології

##### 12.1.1. Поняття інфекційного процесу, патогенності, вірулентності

Відмінною властивістю патогенних мікроорганізмів є їх здатність викликати інфекційний процес — сукупність фізіологічних і патологічних адаптаційних і репаративних реакцій, які виникають і розвиваються у макроорганізмі під час взаємодії з патогенними мікроорганізмами, і викликають порушення внутрішнього середовища і фізіологічних функцій макроорганізму.

Інфекційний процес є одним з найбільш складних біологічних процесів у природі, а інфекційні захворювання є загрозливими і руйнівними факторами для людства, що завдають йому значних збитків.

Виникнення, характер перебігу і наслідки інфекційного процесу залежать від властивостей мікроорганізму, стану організму хазяїна та умов оточуючого середовища, що, безумовно, впливають на взаємодію збудника і хазяїна.

Інфекційний процес розвивається у макроорганізмі лише за певних умов і за певними законами. Ці умови враховують патогенний потенціал збудника, його інфікуючу дозу, швидкість розмноження збудника у макроорганізмі, реактивність самого макроорганізму.

У цьому підручнику розглядаються особливості інфекційного процесу бактеріальної етіології.

Патогенність (від грецьк. *pathos* — хвороба, *genos* — народження) є видовою ознакою мікроорганізмів, що закріплена генетично і означає здатність викликати захворювання.

Патогенність характеризується специфічністю, тобто властивістю викликати типові для даного виду збудника патоморфологічні і патофізіологічні зміни у певних тканинах і органах при природних для нього способах зараження. Це проявляється у відповідному патогенетичному і клінічному типі інфекцій: гнійній, респіраторній, кишковій тощо.

За патогенністю мікроорганізми поділяють на непатогенні (сапрофіти), умовно-патогенні та патогенні.

Умовно-патогенні мікроорганізми найчастіше є природними мешканцями різних біотопів організму людини і викликають захворювання тільки за умов різкого зниження загального та місцевого імунітету та/або підвищення власного патогенного потенціалу.

*Вірулентність* (від лат. *virulentus* — отруйний) — відображає ступінь патогенності різних ізолятів чи штамів конкретного патогенного виду. Серед

представників деяких видів патогенних мікроорганізмів можуть зустрічатися високовірулентні штами, здатні викликати загибель тварини при ураженні декількома мікробними клітинами і штами зі зниженою вірулентністю, смертельні дози яких виражаються сотнями тисяч чи мільйонами одиниць. Наприклад, відомі два типи збудника туляремії (*Francisella tularensis*) А та В, які значно відрізняються за вірулентністю. Збудники типу А викликають більш важкі форми захворювання у людини і є патогенними для кроликів. Тварини гинуть при введенні навіть однієї мікробної клітини. Бактерії типу В викликають більш легкі форми захворювання людини і викликають загибель кроликів при введенні у кількості 1 млрд клітин.

Вірулентність — це кількісна міра чи ступінь патогенності, що вимірюється у спеціальних одиницях DLM та LD<sub>50</sub>. 1 DLM (від лат. *Dosis Letalis Minima*) є мінімальною смертельною дозою, що дорівнює найменшій кількості мікробних клітин, які при певному способі зараження викликають загибель 95% чутливих тварин певного виду, ваги та віку протягом певного часу. LD (*Lethal Dose*)<sub>50</sub> викликає загибель 50% уражених тварин. На практиці використовують також LD<sub>70</sub>, LD<sub>75</sub>, LD<sub>90</sub>.

При потраплянні в організм незначної кількості патогенних мікроорганізмів (що буває найчастіше) їх зазвичай ефективно елімінують захисні фактори макроорганізму. Для розвитку захворювання необхідно, щоб патоген володів достатньою вірулентністю, а його кількість (інфікуюча доза) перевищувала певний поріг, що визначається у кожному конкретному випадку вірулентністю збудника і станом резистентності організму. Для визначення інфікуючої дози існує показник ID (*Infectious Dose*), що дорівнює мінімальній кількості клітин патогенного мікроорганізму, яка здатна викликати розвиток захворювання у певної кількості лабораторних тварин. Аналогічно з летальними дозами визначають ID<sub>50</sub>, ID<sub>75</sub>. Так, наприклад, захворювання на холеру настає при поглинанні людиною 10<sup>11</sup>–10<sup>12</sup> клітин *Vibrio cholerae*, черевний тиф — 10<sup>6</sup>–10<sup>9</sup> клітин *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* — до 100 клітин, бруцельоз — 10–100 бактеріальних клітин. Інфікуюча доза для одного і того ж самого збудника може бути різною в залежності від шляхів його потраплення у макроорганізм. Наприклад, при попаданні *Francisella tularensis* у організм людини через мікротравми шкіри та аспіраційним шляхом для розвитку захворювання необхідно 10–50 мікробних тіл, а при інфікуванні аліментарним шляхом необхідно біля 10<sup>8</sup> мікробних клітин. Зрозуміло, що відмінності інфікуючої дози визначаються особливостями реактивності організму в межах певних воріт інфекції.

**Швидкість розмноження.** На вірогідність розвитку інфекційного процесу і його важкість суттєво впливає швидкість розмноження збудника. Наприклад, чумна паличка (*Yersinia pestis*) настільки швидко розмножується в організмі, що імунна система практично не встигає «відповісти» на її проникнення формуванням захисних реакцій. Збудники ж туберкульозу та лепри (*Mycobacterium tuberculosis* та *Mycobacterium leprae*), навпаки, розвиваються дуже повільно,

індукують толерантність імунної системи макроорганізму, що й зумовлює хронічний характер протікання цих інфекцій.

**Вхідні ворота інфекції.** Збудники інфекційних хвороб характеризуються тропізмом (грецьк. *trope* — напрямок) до певних тканин, тобто здатністю паразитувати на слизових чи уражувати клітини певного гістологічного типу. Наприклад, гонокок викликає типові ураження після попадання на слизові оболонки статевих органів чи очей, а дизентерійна амеба — на слизову оболонку кишечника. З іншого боку, туберкульозна чи чумна палички здатні викликати захворювання незалежно від шляху проникнення, що призводить до розвитку поліморфних уражень, які мають певні особливості в залежності від місця проникнення збудника. Для таких патогенів характерний **пантропізм**.

**Реактивність організму.** Стан загальнобіологічної реактивності макроорганізму визначає не тільки можливість і характер проходження інфекційного процесу, а й вірогідність прояву останнього у вигляді інфекційного захворювання. Варто наголосити, що при будь-якому способі дії патогенного мікроорганізму на макроорганізм, у реакціях відповіді тією чи іншою мірою беруть участь усі фізіологічні системи макроорганізму, а не тільки імунна система. Ці реакції організму як єдиного цілого визначаються його реактивністю, під якою розуміють здатність організму приводити у дію різноманітні фізіологічні механізми, спрямовані на інактивізацію, порушення і виділення збудника і пов'язаних з ним субстанцій, а також на компенсацію порушених функцій.

**Динаміка інфекційного процесу.** При розвитку інфекційного процесу можна виділити декілька стадій:

- проникнення інфекційного агента, його адаптація до умов внутрішнього середовища організму і колонізація тканин, до яких тропний мікроорганізм;
- утворення продуктів життєдіяльності (токсини, екзоферменти), що мають пошкоджуючий вплив і призводять до порушень гомеостазу організму;
- поширення інфекційного агента з вогнища проникнення. Найбільш часто мікроби десимінують за лімфо- та/або кровотоком.

Інфекційний процес може супроводжуватися клінічними проявами або триває без симптомів. Нерідко мікроорганізми можуть циркулювати у кровообігу тимчасово, проникаючи у кров за умов високого фізичного навантаження та стресових ситуацій (тривале безсоння, переохолодження чи перегрів організму).

Клінічно виражені етапи зазвичай розвиваються при накопиченні первинної біомаси збудника з перевищенням певної порогової величини, при порушенні збудником слизових бар'єрів, продукції екзоферментів та екзотоксинів, проникненні мікроорганізмів у кров. Перебування мікроорганізмів у крові характерне для багатьох бактеріальних інфекцій (черевний тиф, менінгококова інфекція, чума, сибірка, рикетсіози). Циркуляція збудників у кров'яному руслі є важливою та обов'язковою стадією патогенезу інфекцій, що передаються через укуси членистоногих — переносників захворювань (чума, черевний тиф), що підтримують циркуляцію збудника у природі і тим самим зберігають його як вид.

Стан власне циркуляції мікроорганізму у крові називають **бактеріємією**. Послаблення мікробіцидних властивостей крові надає можливість патогенним мікроорганізмам розмножуватися у кров'яному руслі, що призводить до розвитку важких генералізованих станів, відомих як **сепсис (септицемія)** (від грецьк. *sepsis* — гниття). Зрозуміло, що розвиток сепсису виникає внаслідок неперервного чи періодичного потрапляння збудників у кровотік. Стани, при яких патогенні мікроорганізми не тільки розмножуються в крові, а й формують нові віддалені вогнища гнійного запалення у різних тканинах і органах, відомі як **септикопіємії**. Якщо патогенез інфекційного захворювання спричинений інтоксикацією, що зумовлена циркуляцією екзо- чи ендотоксинів збудника у крові, такий стан позначають терміном **токсинемія**.

У випадку попадання збудника в організм хазяїна зовні кажуть про **екзогенну інфекцію** (холера, чума, сибірка, кашлюк, правець). Якщо ж збудником інфекційного процесу є умовно-патогенний мікроорганізм, представник нормофлори, то таку інфекцію називають **ендогенною**. Ендогенні інфекції не мають інкубаційного періоду і часто розвиваються внаслідок занесення умовно-патогенних мікроорганізмів у стерильні порожнини тіла людини, наприклад при медичних маніпуляціях (оперативному втручанні, катетеризації). Ендогенні інфекції можуть також виникати на фоні тривалого прийому антибіотиків. Наприклад, розвиток псевдомембранозного коліту індукуює стійкий до дії антибіотиків представник нормофлори *Clostridium difficile*. Різновидом ендогенної інфекції є **аутоінфекція**, що виникає внаслідок самозараження, а саме переносу мікроорганізму з одного біотопу в інший.

У випадку поширення збудника по всьому організму гематогенним чи лімфогенним шляхом говорять про **генералізовану інфекцію** (чума, сибірка, туляремія). При локалізації збудника в межах певних органів і тканин інфекційний процес визначають як локальний або **регіонарний** (кашлюк, холера, дифтерія).

При ураженні організму хазяїна одним збудником з яскраво вираженим патогенним потенціалом розвивається **моноінфекція** (чума, холера, черевний тиф, дифтерія). Якщо патологічний стан викликає ціла асоціація мікроорганізмів, говорять про **змішану чи мікстинфекцію**. При мікстинфекції збудники патологічного стану можуть бути різної етіології: бактерії, віруси, простіші. Прикладами патологічних станів, індукованих в основному асоціаціями бактерій, є пародонтит (бактерії так званого «redcomplex»: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) та бактеріальний вагіноз (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii*, *Atopobium vaginae*).

Якщо на фоні інфекційного процесу, індукованого певним збудником, відбувається інфікування іншим збудником, говорять про **вторинну інфекцію**. Прикладом вторинної інфекції є бактеріальна інфекція такими збудниками, як *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, на фоні інфекції вірусом грипу. **Реінфекцією** називають повторне ураження тим самим збудником. Якщо таке ураження відбувається ще до одужання, такий стан

називають **суперінфекцією**. Це може відбуватись на фоні ослабленої загальнобіологічної резистентності організму чи у тому випадку, коли до збудника не формується стійкий імунітет. Так, відомі випадки реінфекції і суперінфекції при гонорейі. *Neisseria gonorrhoeae* швидко змінює свої поверхневі антигени, тому сформований до даного збудника імунітет з часом не є ефективним, отже можливі повторні ураження тим самим, але вже зміненим збудником. Якщо патологічний процес обмежений невеликим терміном часу і протікає з яскравими клінічними проявами, таку інфекцію називають **гострою**. Якщо збудник перебуває в організмі тривалий час і патологічний процес протікає з ремісіями і рецидивами, таку інфекцію називають **хронічною**. Гостро, як правило, протікають інфекції, індуковані збудниками, які швидко розмножуються і мають потужний патогенний потенціал (чума, сибірка, скарлатина). Як гостро, так і хронічно можуть протікати бруцельоз, дизентерія. Якщо збудник повільно розмножується, має механізми уникнення імунної відповіді, інфекційний процес, як правило, протікає хронічно (лепра, туберкульоз).

Власне процес одужання може відбуватись повільно, поступово і тоді називається **лізис**. Швидкий процес одужання називають **кризою**. Повернення клінічних ознак захворювання без реінфекції за рахунок тих мікроорганізмів, що ще залишились в макроорганізмі, називають **рецидивом** (бешиха).

У відповідь на проникнення мікроорганізму та/або його токсину в організм відбувається формування захисних реакцій, спрямованих на інактивацію збудника, а також на відновлення гомеостазу. Природним завершенням інфекційного процесу може бути загибель чи одужання хворого або перехід інфекційного захворювання у хронічну форму. У більшості випадків інфекцій, одужання призводить до розвитку нечутливості до повторного ураження даним збудником.

Форми інфекційного процесу можуть бути різноманітними; далеко не завжди інфекційний процес проходить усі стадії свого розвитку, оскільки при потраплянні патогену у нечутливий (імунний) організм інфекційний процес закінчується на початкових стадіях.

### 12.1.2. Особливості інфекційних хвороб

Інфекційні хвороби характеризуються такими особливостями, як специфічність, контагіозність та циклічність.

**Специфічність** зумовлена тим, що кожне інфекційне захворювання викликає конкретний збудник. Але відомі інфекції (наприклад, гнійно-запальні процеси), що викликаються різними умовно патогенними мікроорганізмами. З іншого боку, один збудник, наприклад стрептокок, здатний викликати ураження різних органів і систем.

**Контагіозність** (заразливість) — визначає здатність збудника передаватися від однієї особи до іншої і швидкість його поширення у чутливій популяції. Для кількісної оцінки контагіозності запропонований індекс контагіозності — від-

соток осіб, що перехворіли у популяції за певний період. Висококонтagioзними захворюваннями є холера, чума, малоконтagioзний — бруцельоз, не контagioзні — ботулізм, правець, отруєння стафілококовим ентеротоксином.

*Циклічність* — розвиток конкретного інфекційного захворювання, який обмежений у часі і супроводжується циклічністю процесу зі зміною певних клінічних періодів.

*Інкубаційний період* (від лат. *incubatio* — лежати, спати будь-де). Зазвичай між проникненням інфекційного агента в організм і проявом клінічних ознак існує певний для кожного захворювання період — інкубаційний, характерний тільки для екзогенних інфекцій. У цей період збудник розмножується, відбувається накопичення як збудника, так і токсинів, що ним виділяються, до певної порогової величини, за якою організм починає відповідати клінічно вираженими реакціями. Тривалість інкубаційного періоду може бути від годин і діб до декількох років. Наприклад, інкубаційний період для холери становить від кількох годин до 2–3 діб, для дизентерії — 1–7 діб, для бруцельозу — 3 тижні (гостра форма), декілька місяців, для лепри — 3–5 років.

*Продромальний період* (від грецьк. *prodromos* — той, що біжить попереду). Як правило, перші клінічні прояви інфекційних захворювань не несуть будь-яких патогномічних (від грецьк. *pathos* — хвороба, *gnomon* — показник, знак) для конкретної хвороби ознак. Звичайним проявами є слабкість, головний біль, відчуття розбитості. Цей стан інфекційної хвороби називається продромальним періодом, чи «стадією передвісників». Його тривалість звичайно не перевищує 24–48 годин.

*Період розвитку хвороби*. При цій фазі проявляються риси індивідуальності захворювання та/або загальні для багатьох інфекційних процесів ознаки: лихоманка, запальні зміни, тощо. У клінічно вираженій фазі можна виділити стадії наростання симптомів, розквіту захворювання та загасання проявів.

*Реконвалесценція* (від лат. *re* — повторюваність дії, *convalescentia* — одужання). Період одужання, чи реконвалесценція, як кінцевий період інфекційного захворювання може бути гострим (кризи) чи повільним (лізис), а також характеризуватися переходом інфекції у хронічний стан. У сприятливих випадках клінічні прояви зазвичай зникають швидше, ніж відбувається нормалізація морфологічних порушень органів і тканин і повне видалення збудника з організму. Одужання може бути повним чи супроводжуватися розвитком ускладнень (наприклад, з боку ЦНС, кістково-м'язевого апарату чи серцево-судинної системи).

### 12.1.3. Фактори патогенності бактерій

Патогенність і вірулентність обумовлені комплексом властивостей мікроорганізмів, що сформувалися в процесі пристосування до паразитування у макроорганізмі. Виникнення патогенності у мікробів пов'язане з набуттям ряду властивостей, що забезпечують здатність проникати і поширюватися

у макроорганізмі, протистояти його захисним механізмам та викликати ураження життєво важливих систем. Основними факторами патогенності мікроорганізмів є здатність мікроорганізмів до адгезії і колонізації, інвазивність, токсигенність, здатність до утворення везикул зовнішньої мембрани, системи секреції мікроорганізмів і здатність до протистояння активності імунної системи і забезпечення персистенції.

Здатність до адгезії та колонізації. Розмноженню мікроорганізмів у первинному вогнищі інфікування передують адгезія (від лат. *ad-haesio* — прикріплюватися до будь-чого), тобто закріплення бактерій на поверхні клітин організму хазяїна, що, власне, і є початком інфекційного процесу. Прикріплення до поверхні клітин (наприклад, до епітелію слизових оболонок) забезпечують адгезини, чи фактори колонізації — різні мікробні продукти — молекули адгезії (білки, ЛПС, ліпотьейхові кислоти). Молекули адгезії розташовані безпосередньо на поверхні бактеріальної клітини і входять у склад клітинної стінки, мікроворсинок, пілей чи капсул.

Адгезини, що відповідають за прикріплення збудника до клітин макроорганізму, дуже різноманітні. Їх унікальна будова властива певним видам і, навіть, штамам, обумовлює високу специфічність цього процесу. Цим пояснюється здатність одних мікроорганізмів прикріплюватися і колонізувати переважно епітелій дихальних шляхів, других — кишкового тракту, третіх — сечовидільної системи.

Адгезини багатьох грамнегативних бактерій пов'язані з пілями різних типів. Їх позначають номерами, символами пілей. У складі пілей виділяють також антигени факторів колонізації (*Colonization Factor Antigens (CFA)*). Наприклад, пілі I типу виявлені у багатьох бактерій; пілі IV типу — у протея, псевдомонади, холерного вібріона, нейсерій, сальмонел, ентеропатогенних та ентеротоксигенних ешеріхій; P-пілі (*Pyelonephritis associated pili*) — у нефритогенних штамів кишкової палички; CFA/I, CFA/II, CFA/III — у ряду ентеробактерій.

Адгезивну функцію грамнегативних бактерій виконують капсула і капсулоутворююча оболонка, білки зовнішньої мембрани клітинної стінки. Наприклад, поверхневий антиген Yad Y *enterocolitica* забезпечує прикріплення мікроорганізму до речовини міжклітинного матриксу — фібронектину, колагену, ламініну, поверхневий антигенний комплекс мікобактерій, так званий комплекс BCG85, забезпечує прикріплення мікроорганізмів до фібронектину, пертактин *B. pertussis* взаємодіє з інтегринами епітеліальних клітин дихальних шляхів.

Взаємодія інфекційного агента з епітеліальними клітинами відбувається внаслідок декількох типів зв'язків, різних за природою і специфічністю. Виділяють зв'язки, основані на взаємодії електростатичних сил, обумовлені гідрофобними властивостями поверхні, та ліганд-рецепторні взаємодії.

Деякі бактерії здатні заздалегідь підготовлювати місце для подальшого розмноження, наприклад, нейрамінідаза полегшує проникнення холерного вібріона через шар слизу і в такий спосіб забезпечує контакт з сіаловмістними

рецепторами епітелію кишечника. Мікроорганізми також здатні адгезувати (коадгезувати) до бактерій, що вже колонізували поверхню слизових оболонок або емалі зубів, утворюючи біоплівки.

Рецептори клітин тканин людини, що специфічно взаємодіють з бактеріальними адгезинами, також неоднорідні за своїм складом. Їх поділяють на нативні, індуковані і набуті.

Нативні рецептори розташовані на епітеліальних клітинах за нормальних умов та беруть участь у адгезії відповідних бактерій і їх проникненні всередину еукаріотичної клітини. Наприклад, антиген групи крові Lewis<sup>b</sup>, що експресується епітеліоцитами шлунка, забезпечує адгезію *Helicobacter pylori*. *Escherichia coli* проникає всередину макрофагів за рахунок рецептор-опосередкованого ендоцитозу за участю CD 48, а *Shigella flexneri* проникає всередину ентероцитів після взаємодії з рецептором CD 44.

Індуковані рецептори утворюються на поверхні клітин тільки після проникнення у них вірусів (наприклад, вірусу грипу). Після цього до поверхні таких клітин можуть адгезувати стафілококи та інші бактерії. Це пояснюється тим, що рецептором для цих бактерій служить вірусний гемаглютинін, який вбудовується у цитоплазматичну мембрану уражених вірусом епітеліальних клітин. Цей факт набуває важливого значення для розуміння механізмів виникнення вторинних бактеріальних інфекцій при первинних вірусних захворюваннях, наприклад грипі.

Набуті рецептори з'являються за певних умов. Вони представляють собою «містки», що зв'язують епітеліальні і бактеріальні клітини, і складаються з імуноглобулінів різних класів, альбумінів, фібронектину та інших сполук, які здатні взаємодіяти з комплементарними бактеріальними адгезинами.

Колонізація представляє собою процес розмноження мікроорганізмів у ділянці адгезії. Ця стадія забезпечує накопичення мікроорганізмів до такої критичної концентрації, що здатна викликати патологічну дію. Для успішної колонізації вогнища первинного інфікування бактерії повинні витримати дію багаточисельних та різноманітних мікробіцидних факторів організму хазяїна. Для захисту від них мікроорганізми активно використовують ряд структур (наприклад, капсули) і речовини, що синтезуються (наприклад, ферменти).

До факторів, які забезпечують бактеріям успішну колонізацію слизових поверхонь, можна також віднести інактивуючі ферменти. Мікроорганізми синтезують різні ферменти, що руйнують гуморальні захисні фактори. Наприклад, багато збудників, особливо тих, що паразитують на слизових оболонках (наприклад, гонококи), виділяють протеази, що розщеплюють IgA (IgA-протеази). Бактеріальні ферменти також здатні змінювати рН оточуючого середовища, щоб зробити його сприятливим для розмноження. Наприклад, *Helicobacter pylori* секретує уреазу, яка розщеплює сечовину з утворенням аміаку, що призводить до залуження кислого середовища шлунка.

Інвазивність. Вірулентні властивості збудників можуть проявлятися у здатності деяких з них інвазувати слизові поверхні і пенетрувати (проникати)

всередину епітеліальних клітин, макрофагів або лімфоцитів. Терміни «інвазія» та «пенетрація» є синонімами, проте, деякі автори визначають інвазію (від лат *invasio* — проникати, атакувати) як проникнення мікроорганізмів через слизові та сполучнотканинні бар'єри у підлеглі тканини, а пенетрацію — як проникнення всередину еукаріотичних клітин.

В епітеліальні клітини проникають і розмножуються шигели, ентероінвазивні ешеріхії, всередині макрофагів паразитують мікобактерії і лістерії тощо. Пенетрація починається після попадання бактерій у міжклітинний простір, де вони взаємодіють з мембранними білками клітини. Зв'язування з цими білками призводить до змін у конформації мікротрубочок і вигинання мембрани, внаслідок чого бактерії попадають всередину клітини.

Здатність бактерій розмножуватися всередині клітин пов'язана з їх стійкістю до лізосомальних ферментів і захисних білків. Бактерії, що розмножуються внутрішньоклітинно, можуть проникати у сусідні клітини без виходу в оточуюче середовище (шигели). При цьому клітини епітелію руйнуються, що супроводжується пошкодженням цілісності епітеліального покриву відповідного органу чи порожнини і виникненням патологічного процесу.

Основними механізмами, що забезпечують інвазивність і пенетрацію, є рухливість (забезпечує проникність крізь слиз та у міжклітинний простір) і особливі клітинні фактори, які називають інвазини, що сприяють проникненню в епітеліоцити чи між ними. Деякі мікроорганізми проникають за межі епітелію чи шляхом активної інвазії, чи внаслідок пасивного заносу через різні пошкодження шкіряних покривів.

Полегшує інвазію продукція таких екзоферментів, як гіалуронідаза, нейроменідаза, ліпази, колагеназа, еластаза, муциназа.

Гіалуронідазу утворюють *Clostridium perfringens*, деякі види *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Brucella* тощо. Цей фермент специфічно розщеплює гіалуронову кислоту, що входить у склад міжклітинної речовини, тим самим підвищуючи проникність слизових оболонок і сполучної тканини. Інтерес представляє здатність деяких бактерій (роду *Streptococcus*) порушувати власну капсулу при інвазії в тканини за рахунок синтезу гіалуронідази.

Нейрамінідаза продукується *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae* та іншими бактеріями. Фермент нейрамінідаза відщеплює від різних глікокон'югатів — глікопротеїнів, гліколіпідів та олігосахаридів похідні нейрамінової кислоти — сіалові кислоти, у зв'язку з чим цей ензим ще називають сіалазою. За допомогою нейрамінідази збудники можуть проходити не тільки крізь слизову оболонку, а й проникати всередину клітин і поширюватися у міжклітинному просторі.

Ліпази полегшують адгезію і проникнення у тканини. Зокрема, ферменти здатні порушувати сальні «пробки», полегшуючи проникнення стафілококів у волосяні фолікули.

Колагеназа *Clostridium perfringens* (к-токсин) викликає гідроліз колагена сполучної тканини.

**Еластаза**, що, наприклад, продукується *Pseudomonas aeruginosa*, розщеплює еластин, казеїн, гемоглобін, фібрин, імуноглобуліни, компоненти системи комплементу та інші білки.

**Муциназа** розріджує слиз і полегшує проникнення до поверхні епітелію клітин *Vibrio cholerae*.

Зауважимо, що поділ на певні групи факторів патогенності є умовним, оскільки одні і ті ж фактори виконують неоднозначні функції і їх можна віднести до різних груп. Наприклад, властивість гонококів секретувати IgA1-протеазу, по-перше, полегшує прикріплення гонококів до рецепторів епітеліальних клітин (фактори, що сприяють адгезії), а також захищає мікробні клітини від фагоцитозу, опосередкованого антитілами (фактори, що сприяють персистенції). Наявність капсули одночасно захищає бактерії від антимікробного фагоцитозу і полегшує адгезію до епітелію і т. ін. Ми будемо розглядати певні фактори у тих групах, де, на наш погляд, вони мають більше значення у реалізації патогенного потенціалу бактерій.

**Токсигенність.** Токсини (від грецьк. *toxikon* — отрута) є важливими факторами патогенності, що виробляються мікроорганізмами і часто забезпечують розвиток патогенезу інфекційного процесу. Роль мікробних токсинів у патогенезі інфекційних захворювань вперше довели Е. Ру та А. Йерсен (1888), які відділили «отрутну основу» збудника дифтерії від бактеріальних клітин і змогли відновити з його допомогою клінічну картину захворювання у мурчаків.

Токсичні речовини, що синтезуються бактеріями, за своєю хімічною природою відносяться в основному до білків та ЛПС. Токсичними властивостями також володіють пептидоглікан, тейхвойові кислоти, білки клітинної стінки грампозитивних бактерій (наприклад, білок А стафілокока).

Бактеріальні токсини традиційно поділяють на ендотоксини та екзотоксини. Порівняльна характеристика ендо- та екзотоксинів наведена у таблиці 12.1. У широкому сенсі до ендотоксинів можна віднести будь-які компоненти бактеріальної клітини: пептидоглікан, тейхвойові кислоти, що містяться у клітинній стінці грампозитивних бактерій, ліпополісахарид грамнегативних бактерій, бактеріальну ДНК. Безпосереднім ефектором ДНК є динуклеотид цитозин-гуанін. У організмі людини такі пари метильовані, а у бактерій вони неметильовані і легко проникають у клітину і, як наслідок, призводять до вивільнення прозапальних цитокінів, що контролюють розвиток запалення. Пептидоглікан має прямий токсичний вплив. Так, наприклад, пептидоглікан клітинної стінки гонококів безпосередньо уражує епітелій уретри.

У більш вузькому сенсі під ендотоксинами, як правило, розуміють ліпополісахариди (ЛПС), що є інтегральним компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій. Більша їх частина вивільняється тільки після загибелі бактеріальної клітини. Токсичні властивості ендотоксину визначаються усією молекулою ЛПС, а не її окремими частками: полісахаридам чи ліпідом А.

Ендотоксини, на відміну від токсинів білкової природи, більш стійкі до підвищеної температури, менш отруйні і помірно специфічні. ЛПС різних видів

мікроорганізмів при введенні в організм піддослідних тварин викликає більш чи менш однотипову реакцію, незалежну від того, з яких грамнегативних бактерій його виділили.

Таблиця 12.1.

## Загальна порівняльна характеристика екзо- та ендотоксинів

Характеристика токсину	Тип токсину	
	екзотоксини	ендотоксини
Продуцент	Грампозитивні і грамнегативні бактерії	Грамнегативні бактерії
Хімічна природа	Білок	Ліпополісахарид (ЛПС)
Локалізація	Внутрішньо- та зовнішньоклітинна	Внутрішньоклітинна
Стійкість до дії температури	Варіює від високої до низької	Помірна
Біологічна активність	Індивідуальна для кожного токсину	Подібна для всіх токсинів
Дія на клітини	Пряма, специфічна	Опосередкована через прозапальні цитокіни (ІЛ-1,—6 ФНП і т. ін.)
Імуногенність	Висока, утворення антитоксинів	Слабко виражена, відсутність антитоксичних антитіл
Перехід в анатоксин	Для деяких токсинів виражений	Відсутній
Токсичність*	100–1 000 000	0,1

\* У порівнянні зі стрихніном (активність стрихніну ( $LD_{50}$ —1 мг / 1 кг) умовноприйнята за 1).

При введенні в організм тварин ендотоксинів у невеликих дозах відмічається незначна стимуляція активності різних ланок імунної системи: стимуляція фагоцитозу, підвищення температури тіла, слабкі явища токсикозу.

При введенні ендотоксинів у високих дозах у тварин спостерігають розвиток протилежної реакції: пригнічення фагоцитозу, зниження температури тіла, явища вираженого токсикозу, що супроводжується слабкістю, розладами кишечника (діарея), гіпотонією та падінням серцевої діяльності.

У людей поступання ендотоксинів у кров'яне русло призводить до лихоманки внаслідок їх дії на клітини крові (гранулоцити, моноцити), з яких вивільнюються ендогенні пірогени.

При ендотоксинемії мають місце гіпотонія внаслідок потрапляння у кров підвищеної кількості серотоніну та кінінів, а також порушення кровопостачання органів і ацидоз. ЛПС активує систему комплементу за альтернативним шляхом,

що призводить до зниження рівня компоненту С3 у сироватці крові і накопичення біологічно активних речовин (С3а, С3b, С5а і т. ін.). Велика кількість ендотоксину, що поступає у кров, призводить до розвитку токсикоз-септичного шоку.

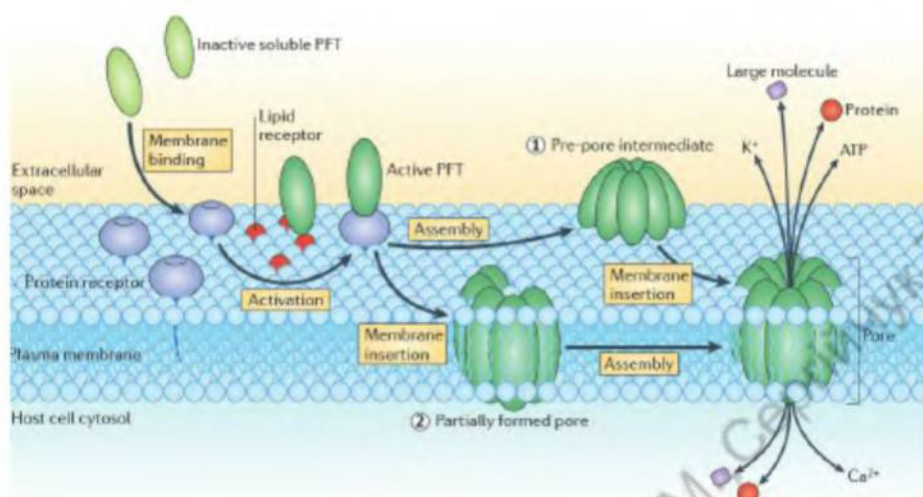
ЛПС — порівняно слабкий імуноген. Сироватка крові тварин, імунізованих чистим ендотоксином, не володіє високою антитоксичною активністю і не здатна повністю нейтралізувати його отруйні властивості.

Білкові токсини (екзотоксини) — секреторні білкові речовини, що проявляють різноманітну ферментативну активність і модифікують внутрішньоклітинні «мішені» таким чином, що порушується нормальне функціонування клітини, що може призводити до загибелі клітини (табл. 12.2). Нерідко екзотоксини є основним фактором вірулентності мікроорганізму, що діють дистанційно (далеко за межами вогнища інфікування) і зумовлюють клінічні прояви інфекції (наприклад, ентеротоксини викликають діарею, нейротоксини — паралічі та інші неврологічні симптоми). За токсичністю на першому місці знаходиться ботулінічний, далі — правцевий і дифтерійний токсини.

Сьогодні описано більше, ніж 80 бактеріальних токсинів, які відрізняються один від іншого за хімічною будовою, специфічністю дії та біологічною активністю. Одні з них є термолабільними, інші — термостабільними. Так, наприклад, термолабільний дифтерійний гістотоксин порушується при 60 °С протягом 1 години, а правцевий — протягом 20 хвилин. Термостабільні токсини клостридій ботулізму, кишкової палички, стафілококів можуть переносити короточасне кип'ятіння.

Бактеріальні екзотоксини відрізняються за структурною організацією та механізмами дії, але для них характерні певні загальні принципи будови і функціонування. Бактеріальні токсини поділяють на дві великі категорії за механізмом дії на клітину-мішень: токсини з ферментативною активністю і токсини, що формують пори в плазматичній мембрані (*Pore Forming Toxins* (PFT)). Токсини, що формують пори, є найчисленнішою категорією бактеріальних токсинів і, крім того, найбільш філогенетично древньою категорією білків, що формують пори у мембрані та експресуються різноманітними формами живих організмів. Основним механізмом дії токсину є утворення пори у плазматичній мембрані клітини, через яку клітина в залежності від токсину і розміру пори може втрачати воду, електроліти, великі молекулярні комплекси (рис. 12.1). Внаслідок цього клітина-мішень гине. До таких токсинів відносять гемолізін *Escherichia coli* (Hly),  $\alpha$ - та  $\gamma$ -токсини *Staphylococcus aureus*, стрептолізін-S та -O стрептококів. Цікавим прикладом подібних токсинів є лістеріолізін-O, який використовують лістерії, для того, щоб вийти з фагосом у цитозоль.

Серед токсинів-ферментів виділяють такі групи: цитотоксини (дифтерійний токсин, екзотоксин A *Pseudomonas aeruginosa*, летальний фактор антракс-токсину), функціональні блокатори (нейротоксини клостридій (титаноспазмін, ботулінічний токсин), токсини-модифікатори активності аденілатциклази (холероген, кашлючний токсин), ексфоліатини та еритрогеніни, токсини-суперантигени.



**Рис. 12.1.** Схематичний вигляд формування пори за допомогою PFT [Peraro M. D. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion // Nature Reviews Microbiology. 2015. Vol. 3. P. 1-16]

Токсини-ферменти можуть модифікувати різноманітні клітинні мішені, що, врешті-решт, призводить до різних наслідків на рівні окремих клітин, тканин, органів і організму в цілому. Багато токсинів-ферментів побудовані за принципом A + B, тобто мають, як правило, одну субодиницю A (від англ. *Active*) та одну чи декілька субодиниць B (від англ. *Binding*), а у випадку нейротоксинів — H (від англ. *High*) та L (від англ. *Light*). Субодиниця A має ферментативну активність і модифікує певну внутрішньоклітинну мішень. Субодиниці B забезпечують зв'язування усього токсину з відповідними рецепторами на поверхні еукаріотичної клітини і допомагають транспортувати активну субодиницю A у цитозоль. Зв'язування субодиниці B є високоспецифічним, наприклад, токсин Шига зв'язується з гліколіпідом Gb3, холероген — з гангліозидом GM1. Ферментативна активність субодиниці A варіює серед різних токсинів від ADP-рибозилуючої активності (холероген, кашлючний і дифтерійний токсини) до протеолітичної активності (нейротоксини клостридій, ексфолюатин). Проте у різних токсинів домени з ферментативною активністю консервативні за будовою, оскільки здійснюють подібні функції. Наприклад, якнайменше п'ять токсинів з ADP-рибозилуючою активністю (холероген, термолабільний токсин *Escherichia coli*, кашлючний і дифтерійний токсини, екзотоксин A *Pseudomonas aeruginosa*) мають однакову ділянку для зв'язування NAD. Токсини-ферменти з NAD-глікогідролазною активністю каталізують розщеплення NAD до аденозинфосфорибози і нікотинаміду, а також одночасно перенесення ADP-рибозної частини на певні білки-мішені еукаріотичної клітини. Такими білками можуть бути G-білки (від GTP-аза), що, наприклад, регулюють активність аденілатциклази, фактор елонгації 2 (E2F), білки цитоскелету Rho.

Таблиця 12.2.

## Будова і механізми дії А–В токсинів

Продукент, токсин	Структура, мол. маса / А:В	Ферментативна активність	Молекулярні мішені дії токсину	Клітини-мішені	Наслідки дії токсину
<i>C. botulinum</i> , нейротоксин	150 / 1:1	Zn <sup>2+</sup> -металопротеїназа	Синаптобравін	Мотонейрони	Блокування передачі нервового імпульсу від мотонейронів до м'язів, парез, параліч м'язів
<i>C. tetani</i> , нейротоксин	150 / 1:1	Zn <sup>2+</sup> -металопротеїназа	Синаптобравін, синтаксін	Гальмівні інтернейрони спинного мозку	Блокування передачі нервових імпульсів від гальмівних інтернейронів, титаничне скорочення м'язів, опістотонус
<i>P. aeruginosa</i> , екзотоксин А	67 / 1:1	ADP-рибозил-трансфераза	Фактор елонгації, E2F	Різні типи клітин	Блокування синтезу білка, загальний токсичний ефект, набряк, некроз, артеріальна гіпотензія
<i>B. pertussis</i> , кашлючний токсин	105 / 1:4	ADP-рибозил-трансфераза	Gi-білок, що гальмує активність аденілатциклази	Епітеліоцити верхніх дихальних шляхів, легенів, фагоцити	Виділення епітеліальними клітинами дихальної системи води, електролітів
<i>S. dysenteriae</i> , токсин Шига та шигаподібні токсини	70 / 1:5	N-глікозилаза	Рибосомальна РНК	Клітини мікроворсиноккишечника	Зупинка синтезу білка, загибель клітин
<i>E. coli</i> , термолабільний ентеротоксин	85 / 1:5	ADP-рибозил-трансфераза	Gs-білок, що стимулює роботу аденілатциклази	Епітеліоцити тонкого кишечника	Виділення у просвіт кишечника води і електролітів, зневоження макроорганізму

Закінчення табл. 12.2.

Продуцент, токсин	Структура, мол. маса / A:B	Ферментативна активність	Молекулярні мішені дії токсину	Клітини-мішені	Наслідки дії токсину
<i>V. cholerae</i> , холероген	85 / 1:5	ADP-рибозил-трансфераза	Gs-білок, що стимулює роботу аденілатциклази	Епітеліоцити тонкого кишечника	Виділення у просвіт кишечника води і електролітів, зневоження макроорганізму
<i>C. diphtheriae</i> , дифтерійний токсин	58 / 1:1	ADP-рибозил-трансфераза	Фактор елонгації, E2F	Різні типи клітин, особливо епітеліоцити, міокардіоцити, нервові	Блокування синтезу білка, загибель клітин, парез капілярів, дистрофія і некроз тканини міокарду, дистрофічні зміни нервових волокон
<i>B. anthracis</i> , EF — фактор набряку	89 / 3:7	Аденілатциклаза	Аденілатциклаза	Різні типи клітин	Порушення водного обміну в клітинах, утворення набряку
LF — летальний фактор	90 / 3:7	Zn <sup>2+</sup> -метало-протеїназа	МАРК	Різні типи клітин, особливо моноцити	Блокування проведення сигналів виживання і проліферації, загибель клітин, розвиток септичного шоку

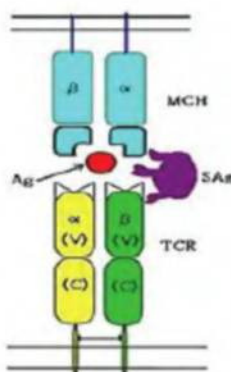
Така біохімічна модифікація токсинами внутрішньоклітинних білків-мішеней призводить до порушення їх активності. Так, рибозилування фактору елонгації 2 дифтерійним токсином або екзотоксином А *Pseudomonas aeruginosa* призводить до порушення функціонування фактору і блокування синтезу білка клітинами. Рибозилування холерогеном білка  $G_s$ , що стимулює активність аденілатциклази, призводить до підвищення його активності і як наслідок — збільшення кількості сАМР в епітеліоцитах тонкого кишечника і втрати клітинами води і електролітів. Рибозилування кашлючним токсином білка  $G_p$ , що гальмує активність аденілатциклази, також призводить до підвищення активності аденілатциклази, збільшення в клітині вмісту сАМР, втрати клітиною води і електролітів, але в масштабах набагато менших, ніж у випадку дії на клітини епітелію кишечника холерогену. Токсинами з протеолітичною активністю є нейротоксини клостридій, летальний фактор (LF) комплексного токсину збудника сибірки, ексфолатин стафілокока. Нейротоксини є  $Zn^{2+}$ -залежними ендопептидазами. Нейротоксини клостридій розщеплюють білки синаптобrevіни, що локалізуються у мембранах ендосом з нейромедіаторами у нервових закінченнях і необхідні для екзоцитозу нейромедіаторів і передачі нервового імпульсу.

Правцевий і ботулінічний токсини мають однакові механізми дії, але діють у різних ділянках нервової системи, що і зумовлює різницю клінічних ознак правцю і ботулізму. Правцевий токсин блокує функціонування гальмівних інтернейронів спинного мозку, а ботулінічний — мотонейронів. Тому в першому випадку основним клінічним проявом захворювання є титанічні скороченні м'язів (опістотонус), а у другому — розслаблення (парез) м'язів. LF розщеплює білок MAPKK, який є важливим для передачі сигналів для виживання і проліферації клітини, тому порушення цього білка призводить до загибелі клітин-мішеней.

Особливою категорією токсинів є ексфолатини та еритрогеніни, що синтезуються *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, відповідно. Ці токсини порушують десмосомальні контакти між клітинами епідермісу та забезпечують розвиток таких клінічних ознак, як, наприклад, «синдром обпареної шкіри», що часто спостерігають у немовлят, уражених певними штамами *Staphylococcus aureus* та почервоніння шкіри при бешисі, індукованій *Streptococcus pyogenes*.

Серед бактеріальних токсинів існує окрема група токсинів з властивостями суперантигенів. До таких токсинів відносять ентеротоксини стафілококів, токсин синдрому токсичного шоку (TSST-1) стафілококів, а також ексфолатини та еритрогеніни. Особливістю цих токсинів є здатність здійснювати поліклональну активацію лімфоцитів організму хазяїна. За рахунок своєї унікальної будови ці токсини зв'язують молекули головного комплексу гістосумісності II класу (МНС II) на поверхні антигенпрезентуючих клітин і  $\beta$ -ланцюги Т-клітинних рецепторів (рис. 12.2). Це призводить до масової активації і проліферації Т-клітин, що супроводжуються вивільненням ряду прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, -2, -6, фактору некрозу пухлин, інтерферону- $\gamma$ ). Клінічними

проявами таких процесів є значне підвищення температури тіла, зниження тиску, еритематозні висипки на шкірі.



**Рис. 12.2.** Механізм здійснення активності суперантигенів [Murphy K. Antigen Presentation to T Lymphocytes // Janeway's Immunobiology. 7th edition. Garland Science, 2008. P. 206-207]

Імуногенні властивості білкових токсинів проявляються у здатності викликати імунну відповідь з боку макроорганізму, а саме — індукувати синтез специфічних антитіл — антитоксинів, що нейтралізують гомологічний токсин.

Наступною особливістю ряду білкових токсинів, наприклад, правцевого, дифтерійного і деяких інших, є їх здатність під дією формаліну втрачати свою отруйність, зберігаючи при цьому імуногенні властивості. Такі «нейтралізовані» токсини одержали назву анатоксинів. Їх застосовують у якості компонентів вакцин для профілактики відповідних захворювань.

Багато бактерій утворюють не один, а декілька білкових токсинів, що мають різну дію: летальну, дерматонекротичну, цитотоксичну, гемолітичну. Наприклад, *Vacillus anthracis* утворює токсин, що містить три компоненти: протективний антиген (РА), що відповідає В-субодиниці, а також два компоненти, що відповідають А-субодиниці — фактор набряку (ЕF) та летальний фактор (LF). Деякі бактерії одночасно утворюють як білкові токсини, так і ендотоксини, наприклад, кишкова паличка, холерний вібріон тощо.

Активність токсинів вимірюється у тих самих одиницях, у яких оцінюється вірулентність — DLM та LD<sub>50</sub>.

Усі фактори патогенності бактерій діють в унісон. Наприклад, фактори адгезії і інвазії забезпечують тісний контакт між бактеріальною і еукаріотичною клітиною, що дозволяє спрямовано доставляти токсин до клітини-мішені.

Здатність до протистояння активності імунної системи і забезпечення персистенції. Для забезпечення власної тривалої персистенції в організмі хазяїна бактерії реалізують різні стратегічні підходи, але з однією метою — подолати опір імунної системи макроорганізму. У цьому двобойі, перш за все, необхідно

відзначити механізми інвазії, які розглядалися вище, що сприяють швидкому розповсюдженню бактеріальних клітин у організмі хазяїна. Крім вже наведених вище ферментів, які відповідають за інвазивні властивості бактерій, необхідно відмітити фібринолізин, що продукується стрептококами і деякими іншими бактеріями. Фібринолізин активує плазіноген, що призводить до утворення плазіну і розчинення фібринових згустків, внаслідок чого відбувається поширення збудника по організму. При швидкій дисемінації збудника імунна система не готова еліминувати мікроорганізми на початкових стадіях інфекції. Після колонізації бактеріями чутливих тканин спрацьовує інша стратегія збудників, спрямована на захист бактеріальних клітин від захисних механізмів імунної системи. На цьому етапі важливі такі ферменти, як, наприклад, коагулаза стафілококів, що викликає згортання плазми крові. Сам фермент безпосередньо не взаємодіє з фібриногеном, а утворює тромбіноподібну речовину, яка, можливо, взаємодіє з протромбіном. Фібринова плівка, що утворилася, грає роль своєїрідної додаткової капсули, що захищає бактерії. Таким чином бактерії уникають прямого контакту з факторами імунної системи.

Фактори патогенності, що пригнічують захисні сили організму, називають агресинами, оскільки вони мають здатність безпосередньо гальмувати неспецифічний і специфічний імунний захист організму хазяїна. До них відносять речовини різної природи, що входять до складу поверхневих структур бактеріальної клітини: капсули (полісахариди, білки), клітинної стінки (білок А стафілокока, білок М стрептокока, ЛПС грамнегативних бактерій), а також ферменти мікроорганізмів з функцією пошкодження імунних факторів.

Капсула (чи її менш виражений аналог — слизистий шар) гальмує початкові етапи захисних реакцій — розпізнавання і поглинання. Капсули «екранують» антигени клітинної стінки, що активують систему комплементу, а також можуть розпізнаватися імунокомпетентними клітинами. Наприклад, шар капсульної речовини захищає тейхоевоні кислоти стафілококів від зв'язування опсонінами. Капсули бактерій є гідрофільними, що гальмує поглинання бактерій фагоцитами, а сама капсульна речовина захищає бактерію від дії лізосомальних ферментів і токсичних кисневих радикалів, які виділяються фагоцитуючими клітинами. Велике значення має легке відділення капсул чи слизистого шару від поверхні бактерій. При поглинанні капсульованих бактерій (наприклад, синьогнойної палички), остання легко «знімає з себе» капсулу і уникає прямого контакту з фагоцитом. Крім того компоненти капсул, наприклад антигени фракцій V та W *Yersinia pestis*, безпосередньо мають антифагоцитарні властивості.

Уникнення бактеріями захисних механізмів організму-хазяїна відбувається також за рахунок дії власних екзоферментів. До них відносять IgA-протеазу, протеазу C3b та C5a-компонентів комплементу, лецитиназу, лужну протеазу.

IgA-протеаза представників роду *Neisseria* діє зовнішньоклітинно і порушує зв'язки у важких ланцюгах IgA, а також розщеплює молекулу IgA у шарнірній

ділянці. IgA1-протеази синтезують гонококи, що паразитують на слизових оболонках.

Фермент лецитиназа, що виробляється збудниками анаеробної інфекції, стафілококами та іншими мікроорганізмами, викликає гідроліз лецитину, що входить до складу мембран різних типів клітин, в тому числі лейкоцитів.

Лужна протеаза, яку у великій кількості синтезує *Pseudomonas aeruginosa*, гідролізує різноманітні білки (в тому числі і  $\gamma$ -ІФН).

Однією з умов тривалої персистенції мікроорганізмів є здатність виживати і активно розмножуватися всередині пошкоджених чи метаболічно неактивних фагоцитів хазяїна. Крім того, бактерії можуть уникати знищення, переміщуючись всередині макрофагів з фагосом у цитоплазму. Так, клітини *Listeria monocytogenes* виходять з фагосом, оскільки виділяють фермент, лістеріолізін-О, який порушує мембрану цих органел. Інші збудники, наприклад *Mycobacterium leprae*, здатні викликати власне поглинання клітинами, які звичайно не відносяться до фагоцитуючих і не мають достатньої антибактеріальної активності. У цьому випадку мікробні клітини не можуть бути знищені активованими фагоцитами чи іншими бактерицидними механізмами раніше, ніж вони будуть вивільнені з клітин, в яких вони «ховаються». Вивільненню бактерій сприяють цитотоксичні Т-лімфоцити, які порушують інфіковані клітини. *Mycobacterium tuberculosis* містить «корд-фактор», який гальмує злиття лізосом з фагосомами, крім того мікобактерії порушують роботу протонного «наосу», що підкислює вміст фагосом, внаслідок чого рН у фагосомах не знижується. Патогенні бактерії можуть виділяти каталазу, що порушує пероксид водню, який утворюється фагоцитами. У інактивації токсичних кисневих продуктів фагоцитів може бути задіяний також фермент бактерій супероксиддисмутаза. Мікобактерії здатні також виділяти ліпоарабіноманнан, який блокує здатність макрофагів відповісти активацією на дію ІФН- $\gamma$ .

Системи секреції бактерій. Системи секреції бактерій є надмолекулярними комплексами бактеріальної клітинної стінки, своєрідними «воротами», що забезпечують транспорт таких молекул, як білки та ДНК. За рахунок такої секреції бактерії мають можливість забезпечувати свою життєдіяльність, а саме: здобувати поживні речовини, здійснювати захист щодо пошкоджуючої дії факторів біологічної і хімічної природи, взаємодіяти з іншими бактеріями свого чи інших видів, вивільняти фактори патогенності.

Зовнішньоклітинна секреція таких білків, як екзоферменти та екзотоксини, а також обмін бактеріальною ДНК є ключовими механізмами прояву патогенності при бактеріальній інфекції. Здатністю до зовнішньоклітинної секреції білків володіють як грамположитивні, так і грамнегативні мікроорганізми. На сьогодні описано дев'ять основних систем секреції, що їх позначають *Type I–IX Secretion System* (T1SS–T9SS).

У грамположитивних мікроорганізмів секреція відбувається за участю основного секретійного апарату з використанням системи білків *Sec* (*Secretin*). У грамнега-

тивних мікроорганізмів процес зовнішньоклітинного транспорту білків організований більш складно, ніж у грам позитивних, оскільки він включає транслокацію через два шари клітинної оболонки, що називають внутрішньою та зовнішньою мембранами. Власне сам процес транспорту ефекторних молекул може бути одноетапним процесом з використанням таких систем секреції, що пронизують одночасно дві мембрани (T1SS, T3SS, T4SS, T6SS) (рис. 12.3). При двостадійному процесі транспорту ефекторні молекули спочатку транспортуються крізь внутрішню мембрану у периплазматичний простір за участю транспортних систем Sec/Tat/холіни, які є універсальними і консервативними серед бактерій, еукаріотів і навіть археїв. Далі ефекторні молекули транспортуються крізь зовнішню мембрану за участю так званих транслоконів зовнішньої мембрани (T2SS, T5SS, T7SS, T8SS).

Системи секреції I, II, III, V, VI, IX виявлені у грамнегативних мікроорганізмів, система секреції VII була виявлена у грам позитивних мікроорганізмів, а система секреції IV була описана як у грам позитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів.

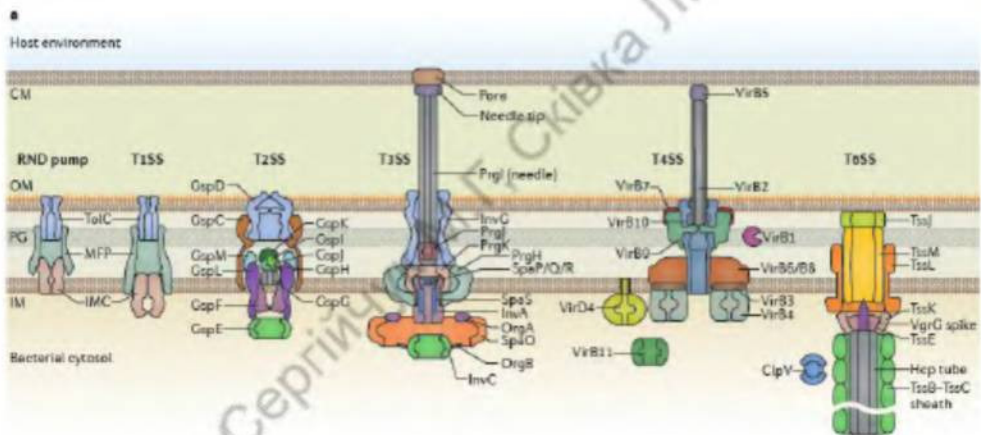
Системи I та III секретують білки у розгорнутому вигляді і не використовують систему Sec.

Системи секреції II, IV та V (ауто транспортерів) використовують систему Sec.

Прикладом I типу секретійних систем (T1SS) є виділення гемолізину (HlyA) *Escherichia coli*, металопротеази *Erwinia chrysanthemi*, лейкотоксину *Pasteurella haemolytica*, аденілатциклази *Bordetella pertussis*. Система секреції I типу складається з трьох білків: АТФ-ази внутрішньої мембрани (ATP-Binding Cassette (ABC)-transporter) з функцією білка-транспортера, химерного білка, що заякорений у внутрішній мембрані і пронизує периплазматичний простір, та білка зовнішньої мембрани, який формує пору. Процес секреції розпочинається з приєднання білка, що має секретуватись, С-термінальною специфічною послідовністю до ABC-транспортера. Ця сигнальна послідовність специфічно розпізнається ABC-транспортером, тому білок-транспортер специфічно транспортує відповідні субстрати. Проте, білок зовнішньої мембрани, що формує пору, не має такої субстратної специфічності і може транспортувати з периплазматичного простору зовні різні білки.

Систему секреції II типу (T2SS) розглядають на прикладі пулулази (PulA) у *Klebsiella oxytoca*. Система секреції II є Sec-залежною. Система Sec дозволяє секретувати білки крізь внутрішню мембрану і складається з АТФ-ази, SecA, декількох інтегральних мембранних білків (SecD, SecE, SecF, SecG, SecY), що пронизують внутрішню мембрану, та сигнальної пептидази. В цитоплазмі шаперон SecB спрямовує білок, що транспортується, до Sec-транслокону. Транспорт відбувається в два етапи. Білки, що мають бути транспортовані, синтезуються у вигляді пробілоків-попередників з типовою N-термінальною сигнальною послідовністю. Після транспорту крізь внутрішню мембрану ця послідовність відщеплюється сигнальною пептидазою. У грам позитивних бактерій цих подій досить для того, щоб вивільнити секретовані білки зовні клітини. У грамнегативних бактерій після

видалення сигнального N-кінцевого пептиду і вивільнення у периплазматичний простір, білки проходять зовнішню мембрану в окремий етап. У периплазматичному просторі секретований білок набуває своєї природної конформації. Цей процес забезпечують певні шаперони, наприклад, *Disulfide-bond isomerase* (DsbA). Транспорт крізь зовнішню мембрану потребує додаткової активності 12–16 допоміжних білків, що складають апарат зовнішньої секреції Eps (*Extracellular Protein Secretion Apparatus*). Білки, що секретуються за шляхом секреції II, включають протеази, целюлази, пектинази, фосфоліпази, ліпази, термолабільний токсин *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, токсин *Legionella pneumophila* та токсин A *Pseudomonas aeruginosa*. В основному ці білки залучені у порушення клітин і тканин організму хазяїна. Експресія генів цих білків, а також власне білків систем секреції знаходиться під кворум-сенсінг контролем, тобто чітко регулюється умовами мікрооточення. Цей тип регуляції призводить до контрольованої секреції факторів патогенності, що відбувається лише тоді, коли бактерії потрапляють у відповідні ділянки макроорганізму і там набувають критичної кількості.



**Рис. 12.3.** Будова систем секреції бактерій I, II, III, IV та VI типів [Tiago R. D. Secretion systems in Gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights // Nature Reviews Microbiology. 2015. Vol. 13. P. 343-359]

Система секреції III (T3SS) складається з 20 білків, що утворюють голкоподібну структуру, яка пронизує внутрішню і зовнішню мембрани бактеріальної клітини. Система секреції III типу існує для транслокації білків через третю мембрану і надає можливість грамнегативним бактеріям секретувати і вприскувати патогенні білки у цитозоль еукаріотичних клітин. Така форма транслокації білків, звісно, потребує тісного контакту між клітинами. Активність системи секреції III типу спостерігають у зовнішньоклітинних патогенів при взаємодії з цитоплазматичною мембраною, а також у внутрішньоклітинних патогенів при взаємодії з мембраною фагосом. Білки, що секретуються цією системою, містять

специфічну N-термінальну послідовність з 20 амінокислот. Цей механізм секреції є консервативним у таких віддалених видів мікроорганізмів, патогенних для тварин і рослин, як *Yersinia pestis*, *Erwinia spp.*, *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringe*, *Chlamydia trachomatis*.

Система секреції IV типу (T4SS) включає скоординовану взаємодію 9–10 білків, що асоційовані з внутрішньою і зовнішньою мембранами. Ця система також здатна транслокувати білки безпосередньо в еукаріотичні клітини організму хазяїна. Важливо, що крім переносу білків, ця система задіяна у процесах горизонтального переносу ДНК між бактеріями та до еукаріотичних клітин. Одними з найкраще охарактеризованих систем є системи секреції токсинів *Bordetella pertussis*, *Brucella suis*, *Legionella pneumophila* та *Helicobacter pylori* (кодується геном CagA). Цікаво, що токсин *Bordetella pertussis*, на відміну від інших токсинів, секретується у зовнішньоклітинний простір.

Порівняно з іншими системами, система секреції V (T5SS) є однією з найбільш просто організованих. Усі білки, що секретуються за допомогою цієї системи, мають уніфіковану структуру, що складається з аміно-кінцевого лідерного пептиду (для секреції крізь Sec внутрішньої мембрани), самого секреторного зрілого білка (чи домену-пасажиру) та C-кінцевого домену, що формує пору у зовнішній мембрані, через яку домен-пасажир проходить поверхню клітини. Всі потреби для секреції крізь зовнішню мембрану реалізуються єдиною молекулою і секреція є енергонезалежним процесом. Здається, що цей механізм є найпростішою формою секреції, але має ряд біофізичних особливостей. Як правило, у деяких білків лідуєчий і C-кінцевий компонент висококонсервативні, тоді як домен-пасажир — специфічний і в кожному окремому випадку виконує певну функцію. За системою V секретуються адгезини, гемаглютиніни *Escherichia*, токсин VacA і адгезин *Helicobacter pylori*, IgA-протеаза *Neisseria*, муциназа та протеолітичний токсин *Shigella flexneri*.

Система секреції VI типу (T6SS) є комплексною структурою, основу якої складають 13 консервативних білків. Ця система секреції забезпечує контакт-залежне введення ефекторних молекул у інші бактеріальні чи еукаріотичні клітини. Більшість ефекторних молекул, що секретуються за допомогою T6SS, важливі для конкурентної взаємодії грамнегативних бактерій у популяції. Так, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* за допомогою T6SS секретує фермент TseI, який руйнує шар петидоглікану бактерій-конкурентів. T6SS виявлені у таких умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, як *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens*, *Vibrio cholera*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*, *Citrobacter rodentium*.

Система секреції VII типу (T7SS) описана у таких грампозитивних мікроорганізмів, як *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium tuberculosis*, а також сапрофітних мікроорганізмів, наприклад *Bacillus subtilis*. T7SS містить 6 корових компонентів, з яких 4 — трансмембранні білки, а 2 — розчинні білки. Показано, що ефекторні білки, які секретуються бактеріальними клітинами за допомогою T7SS, важливі для міжбактеріальної конкуренції у популяції.

Система секреції VIII бере участь у біогенезі тонких і агрегуючих пілей (*curli*) у *E. coli*. Такі пілі — це функціональні амілоїдні фібрили, що залучені до процесів бактеріальної адгезії, коагрегації та формування біоплівки. Наявність пілей такого типу змінює властивості поверхні бактерій і підсилює процеси адгезії. Такі пілі опосередковують взаємодію між клітинами організму хазяїна і бактеріальною клітиною під час розвитку інфекційного процесу.

Нещодавно було досліджено, що патогенність *Porphyrromonas gingivalis* залежить від секретованих цистеїнових протеаз (RgpA, RgpB та Kgp), які називають гінгіпейни (*gingipains*). Ці протеази пригнічують механізми місцевого імунітету і сприяють засвоєнню поживних речовин та гемі (небілкової частини гемоглобіну). Гінгіпейни транспортуються через зовнішню мембрану за допомогою системи секреції, що отримала назву «*Por Secretion System, PorSS*» чи система секреції IX типу (T9SS). Показано, що щонайменше 18 білків задіяні до транспортного апарату T9SS. На сьогодні досліджено, що лише певні представники філуму *Bacteroidetes* містять цю систему секреції. Серед найбільш яскравих прикладів мікроорганізмів, що мають T9SS, розглядають *Porphyrromonas gingivalis* та *Tannerella forsythia*, що асоційовані з розвитком пародонтиту, а також сапрофітний мікроорганізм *Flavobacterium johnsoniae*.

В бактеріальній клітині одночасно можуть бути присутні системи секреції різних типів, а також різні варіанти системи секреції одного типу. Розповсюдженість систем секреції відрізняється у представників різних таксономічних груп. Наприклад, у протеобактерій виявляють найбільш широкий спектр систем секреції, тоді як у представників інших таксономічних груп зустрічають лише один або два типи систем секреції. Наприклад, у представників філуму *Fusobacteria* виявляють лише T5SS, у представників філуму *Chlamidiae* — тільки T3SS та T5SS. Найбільш поширеними серед бактерій є системи секреції I і V типів, а от T2SS рідко зустрічається за межами філуму *Proteobacteria*.

#### 12.1.4. Генетичний контроль патогенності і вірулентності

Розглянуті нами фактори патогенності є такими ознаками, що закодовані генетично. Гени, що кодують фактори патогенності, як правило, розташовані в геномі бактерій у вигляді кластерів, які називають «острівцями патогенності» (*Pathogenicity Islands (PI)*). Вперше концепцію PI було запропоновано у 1980 р. J. Hacker зі співавторами, що досліджували генетичну основу вірулентності ентеропатогенних *Escherichia coli* (EPEC) штаму 536. Вчені довели, що делеція у цих бактерій PI призводить до того, що EPEC перетворюються у непатогенні *Escherichia coli*. Пізніше PI було виявлено у інших видів мікроорганізмів. Саме наявність PI і відрізняє патогенні мікроорганізми від непатогенних. У таких острівцях закодовано синтез різноманітних факторів патогенності: адгезинів, токсинів, екзоферментів, агресинів а також відповідних систем секреції. Острівці патогенності можуть мати певні позначення в залежності від типу бактерій, якому

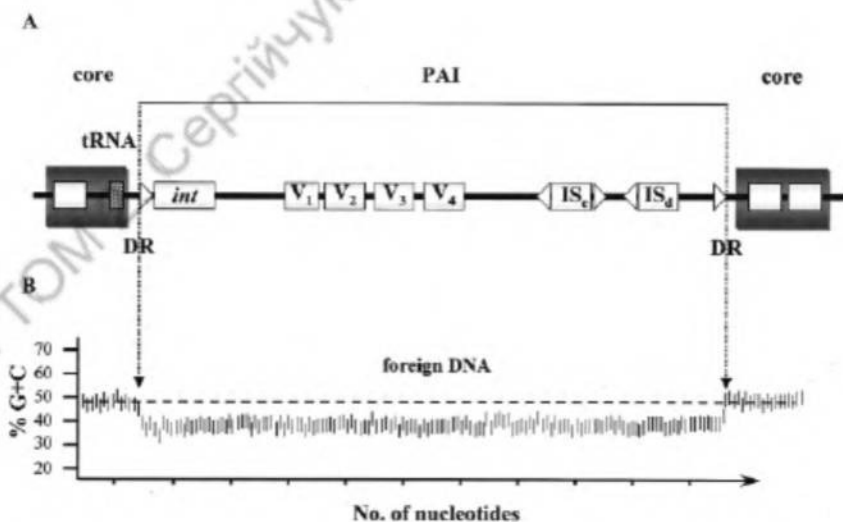
вони належать, наприклад відомі PI холерного вібриону — (*Vibrio pathogenicity islands* (VPI)), острівці патогенності ентеропатогених ешеріхій — *Locus of enterocyte effacement* (LEE), острівці патогенності сальмонел — *Salmonella pathogenicity islands* (SPI). Вважають, що ці кластери генів бактерії набувають під час еволюції при горизонтальному трансфері генів. PI мають ряд особливих характеристик. По-перше, PI — це великі за розміром ділянки (до 200 kb) геному, що містять багато генів патогенності. По-друге, показано, що відсотковий вміст пар нуклеотидів G-C в PI відрізняється від такого решти хромосомного матеріалу бактеріальної клітини. Так, вміст пар нуклеотидів G-C у непатогенних бактерій становить від 25 до 75 %, тоді як у патогенних мікроорганізмів він у межах 40–60 % саме за рахунок насичення цими нуклеотидами «острівців патогенності». Причини такої відмінності на сьогодні не відомі. Проте, консервативність складу нуклеотидних послідовностей PI є специфічною для певних родів і видів мікроорганізмів. По-третє, PI, як правило, асоційовані з мобільними генетичними елементами, наприклад, фланковані прямими повторами (*Direct Repeats* (DR)). Прямі повтори є послідовностями ДНК (16–20 bp) з таких пар нуклеотидів, що повторюються і є сайтами інтеграції бактеріофагів. Крім того, DR є сайтами розпізнавання для ензимів, які вирізають мобільні генетичні елементи, що врешті-решт, зумовлює нестабільність PI, фланкованої DR (рис. 12.4). Деякі PI містять гени інтеграз чи транспозаз бактеріофагів. Інтегрази походять з лізогенних бактеріофагів і забезпечують інтеграцію геному фага в геном організму хазяїна, а також зворотній процес (вирізання геному фага) при розвитку літичної фази інфекції. Ці гени функціонують в деяких PI, і закодовані ними ферменти можуть опосередковувати вирізання PI і їх втрату. Інші PI містять гени, подібні до генів інтеграз і резолаз транспозонів. Ці мобільні генетичні елементи можуть змінювати свою локалізацію в межах хромосоми, а також між хромосомою і плазмідами. В межах PI також виявляють вставочні послідовності (*Insertion Sequences* (IS)). По-четверте, PI є нестабільними ділянками геному. Функціонування PI порушується з частотою, набагато більшою, ніж частота мутацій звичайних генів. Генетичний аналіз цього явища довів, що порушення функціонування PI відбувається не через мутації окремих генів патогенності, а опосередковане втратою великих ділянок PI або усього «патогенного острівця» повністю. Такі порушення PI часто спостерігають при культивуванні патогенних мікроорганізмів *in vitro* або під час тривалої персистуючої інфекції. Це вказує на те, що PI має внутрішню схильність до генетичної нестабільності. По-п'яте, PI представлені в геномі мозаїчно, на відміну від решти гомогенних сегментів ДНК. Деякі PI представляють собою вставку єдиного генетичного елемента. Інші PI мають комплексну структуру, оскільки під час еволюції різні генетичні елементи могли набуватись бактеріальною клітиною незалежно у різний час і з різних «джерел».

Той факт, що важливі фактори патогенності подібні у різних видів мікроорганізмів, можна пояснити лише горизонтальним переносом генів. Процес горизонтального трансферу генетичної інформації у бактерій може здійснюватись за

механізмами трансформації, кон'югації, трансдукції. Певні типи бактерій здатні до природної трансформації. Під час певних фаз росту клітини експресують такі транспортні системи, які здатні поглинати вільну ДНК з мікрооточення. Хоча більшість цієї поглинутої чужорідної ДНК буде деградовано, деякі фрагменти все таки можуть стати «корисними» генами, що інтегрують у геном клітини-реципієнта. Вважають, що цей механізм робить можливим поглинання ДНК віддалених видів мікроорганізмів і набуття клітиною-реципієнтом нових властивостей.

Кон'югація дозволяє здійснювати перенос плазмід між бактеріями. Такі плазміди можуть потім реплікувати автономно від бактеріальної хромосоми, проте, за певних умов, плазміди можуть інтегрувати у хромосому і навпаки, формування епісомних елементів спостерігали для певних PI *S. aureus*.

Певні фактори патогенності можуть бути закодовані геномом бактеріофагу. Бактеріофаги виділяють з будь-яких видів бактерій. Випадковий перенос генів патогенності фагами дозволяє бактерії-реципієнту набути нових властивостей і мати переваги перед подібними мікроорганізмами у колонізації нової екологічної ніші. Багато PI мають занадто великі розміри, навіть еквівалентні розмірам самих фагів. В такому випадку перенесення може здійснюватись за механізмом загальної трансдукції. Як правило, при реплікації фага копії геному упаковуються у «голівку» фага. Під час такої реплікації ДНК бактерії фрагментується і частина такої ДНК може бути випадково упакована у головку фага. Такі похибки відбуваються з частотою 1:1000. Дефектні фаги все ще мають здатність інфікувати нові бактеріальні клітини. В такий спосіб відбувається передача бактеріальної ДНК, що може кодувати саме фактори патогенності.



**Рис. 12.4.** Схематична будова «острівця патогенності» бактерій [Schmidt H. Pathogenicity Islands in Bacterial Pathogenesis // Clinical Microbiology Reviews. 2004. Vol.17. P. 14-56]

Що саме визначає локалізацію РІ в геномі бактеріальної клітини, поки що невідомо. Показано, що подібні кластери генів вірулентності можуть знаходитись як у бактеріальній хромосомі, так і в плазмідах. Наприклад, гени *txi* та *sra*, що кодують систему секреції III, необхідну для інвазії *Shigella spp.*, локалізовані в гігантській плазміді бактерії, тоді як подібний кластер генів SPI-1 у *Salmonella enterica* локалізований у хромосомі.

Утворення пілей загального типу, що беруть участь у адгезії, як правило, контролюється хромосомними генами. У той же час деякі адгезини ешеріхій — CFA/I, CFA/II, CFA/III, кодуються плазмідними генами.

Утворення біологічно активних речовин, що беруть участь у пенетрації, можуть кодуватись як плазмідними (наприклад, у *Shigella sonnei*), так і хромосомними генами.

Синтез антифагоцитарних та антикомплементарних речовин, наприклад, протеїна А *Staphylococcus aureus*, М-протеїна *Streptococcus pyogenes*, капсульного полісахариду *Streptococcus pneumoniae*, контролюють, головним чином, хромосомні гени.

Достатньо різноманітним є генетичний контроль токсинування, що може здійснюватися за участю хромосомних генів, різноманітних плазмід: F, R, Col, що містять tox-транспозони, а також конвертуючих бактеріофагів. Хромосомні tox-гени контролюють утворення холерогену, ексфоліатину, ентеротоксину *Clostridium perfringens* тощо. У складі хромосоми лізогенних культур, що несуть профаг, виявлені tox-гени, що контролюють утворення дифтерійного гістотоксину, еритрогенного токсину *Streptococcus pyogenes*, ботулінічного нейротоксину. Іноді генетичний контроль токсинування може мати складний характер. Наприклад, багато tox-плазмід контролюють утворення не самих токсинів, а протоксинів, що потребують для своєї активації додаткового ферменту. Утворення ж ферменту-протеази знаходиться під контролем хромосомних генів. Протеази беруть участь у активації багатьох протоксинів, наприклад дифтерійного гістотоксину, ботулінічного протоксину тощо. Таким чином, здійснюється спільний контроль плазмідними і хромосомними генами за утворенням функціонально активних токсинів.

Таким чином, РІ дуже поширені у світі бактерій саме завдяки горизонтальному трансферу генів, завдяки переносу плазмід, активності фагів та компетентності бактерій щодо поглинання вільної ДНК.

Усі фактори патогенності і ступінь їх вираженості підпорядковані фенотиповим і генотиповим змінам. Причинами таких змін є дія різних фізіологічних і хімічних факторів. З часів Л. Пастера штучне зниження вірулентності — атенуація (від лат. *attenuo* — ослаблювати) — покладене в основу виробництва ряду вакцин.

Генотипове зниження вірулентності можливе при мутаціях, рекомбінаціях, втраті зовнішньохромосомних факторів спадковості (плазмід, транспозонів).

Фенотипове зниження вірулентності можливе при потрапленні збудника у несприятливі умови. В умовах *in vitro* зниження вірулентності виникає внаслідок несприятливого режиму культивування і певного складу поживного середовища, дії селективних несприятливих факторів. Так, наприклад, шляхом вирощування *Mycobacterium bovis* на жовчно-гліцериновому агарі протягом 13 років, шляхом 230 пасажів вченим А. Кальмету і К. Герену вдалося отримати авірулентний штам BCG, що широко використовується для імунізації проти туберкульозу. Зниження вірулентності *in vivo* розвивається при тривалій персистенції збудника в організмі хазяїна. Ті бактеріальні клітини, що вижили, набувають стійкості до дії імунних факторів і антимікробних препаратів, але втрачають свої патогенні властивості (наприклад, за рахунок втрати плазмідних чи хромосомних генів патогенності). Методи зниження вірулентності патогенних мікроорганізмів мають велике практичне значення для одержання вакцинних штамів.

Підвищення вірулентності досягається шляхом культивування бактерій *in vitro* в оптимальних умовах чи при багаторазових пасажах маловірулентної культури через організм чутливих лабораторних тварин. В даному випадку також має місце селекція вірулентних представників, що містяться у гетерогенній бактеріальній популяції, що, врешті-решт, може призвести до підвищення вірулентності усієї популяції бактеріальних клітин.

### 12.1.5. Регуляція експресії факторів патогенності у бактерій

Протягом тривалого часу вважалося, що бактерії існують як індивідуальні клітини. Відкриття міжклітинної комунікації між ними дозволило зрозуміти, що бактерії здатні координувати активність клітин у популяції, як це відбувається у багатоклітинному організмі. Здатність поводити себе як група, колектив, має явні переваги, наприклад, надає можливість освоювати нові території і мігрувати у місця з більшим вмістом поживних речовин чи адаптуватися до такого типу поведінки, як споруляція чи формування біоплівки, що дозволяє виживати за несприятливих умов. «Мова», яку використовують бактерії для міжклітинної комунікації — це малі сигнальні гормоноподібні молекули, які називають аутоіндукторами (*autoinducers*, AI). Завдяки таким аутоіндукторам бактерії регулюють власну поведінку в залежності від кількості бактеріальних клітин в популяції. Подібні системи називають «*quorum sensing systems*» (QS). Феномен «*quorum sensing*», чи міжклітинної комунікації, полягає в тому, що коли одна клітина синтезує і секретує аутоіндуктор, його концентрація у мікрооточенні низька і цю клітину можуть «не почути» інші бактерії (рис. 12.5).

Коли клітин у бактеріальній популяції мало (А), аутоіндуктор вивільняється клітиною зовні, в клітину аутоіндуктор не поступає, активатор транскрипції, білок R не працює. Коли клітини в популяції сягають певного кворуму (В), концентрація аутоіндуктору в оточуючому середовищі зростає, аутоіндуктор поступає назад у клітини, взаємодіє з білком R, певні гени транскрибуються.

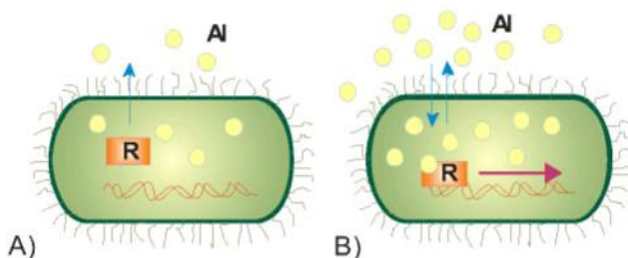


Рис. 12.5. Принцип дії системи QS

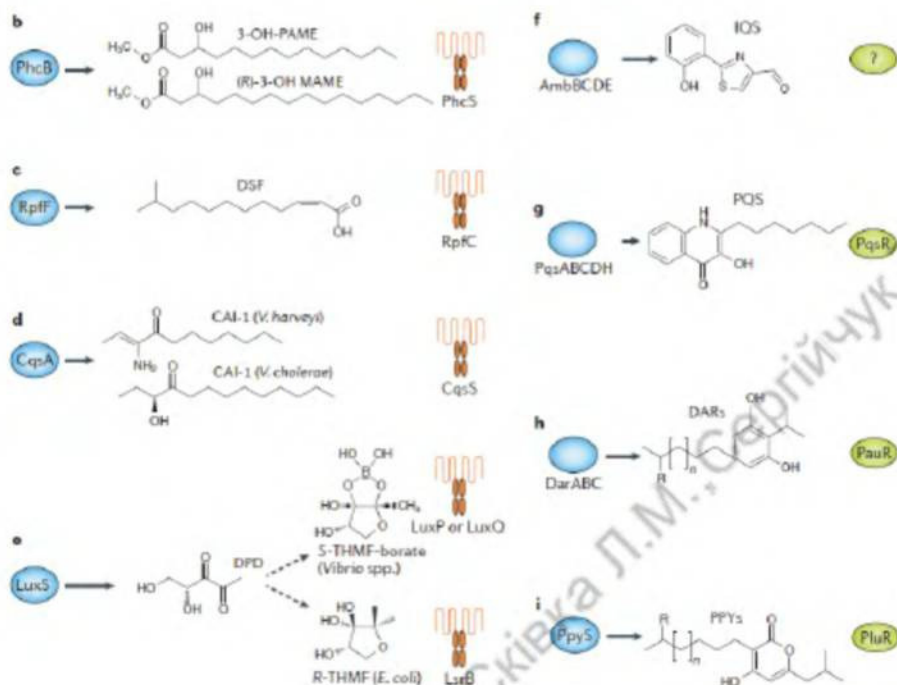
Коли кількість бактеріальних клітин у популяції сягає певної кількості, «кворуму», концентрація аутоіндукторів у навколишньому середовищі зростає, сягає певного порогу, що відповідає певній критичній масі бактерій, і тоді відчувається іншими бактеріями, які у відповідь активують або гальмують роботу певних генів.

Більшість грамнегативних мікроорганізмів використовують в якості AI *N*-acyl homoserine lactones (AHL). Коли концентрація таких молекул у певному мікрооточенні стає високою, ці молекули можуть зв'язуватись з активатором транскрипції білком R, що індукує експресію ряду генів. Кожному R-білку відповідають певні AI. Крім AHL, певні грамнегативні бактерії в якості AI можуть використовувати метильовані ефірні сполуки (рис. 12.6).

AI, які використовують грампозитивні бактерії, відрізняються від таких, що секретують грамнегативні. Грампозитивні бактерії не секретують AHL, а в якості AI використовують посттрансляційно модифіковані пептидні сигнальні молекули (олігопептиди). Ці AI утворюються за допомогою ферменту синтетази AI. Крім того, існують такі сигнальні молекули, які можуть використовуватися як  $Gr^-$ , так і  $Gr^+$  бактеріями, і тому мають міжвидову дію, наприклад Ribose-likeS-4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione (DPD)/autoinducer-2 (AI-2).

Системи «*quorum sensing*» контролюють утворення ряду факторів патогенності *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Вважають, що фактори патогенності під контролем «*quorum sensing*» експресуються бактеріями послідовно для ефективної колонізації макроорганізму і уникнення імунної відповіді. Наприклад, патогенність *S. aureus* забезпечують такі фактори патогенності, як білок А, колаген- та фібронетин-зв'язуючі білки, ліпази, протеази, alpha-токсин і beta-гемолізін, ентеротоксини. Протягом ранніх етапів інфекції *Staphylococcus aureus* переважає експресія білків, що відіграють роль у адгезії (колаген- і фібронектин-зв'язуючі білки) та ранній захист (білок А). Після того, як на певній поверхні значно збільшується кількість бактерій, експресія поверхневих структур *Staphylococcus aureus* припиняється і починають експресуватись екзоферменти, що дозволяють поширюватись мікроорганізму глибше в суміжні тканини.



**Рис. 12.6.** Кворум-сенсінг синтази (блакитний колір), аутоіндуктори і відповідні трансмембранні рецептори (помаранчевий колір), фактори транскрипції (зелений і рожевий колір) [Papenfort K. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria // Nature Reviews Microbiology. 2016. Vol. 14. P. 576-588]

Відкриття того факту, що широкий спектр мікроорганізмів використовують систему QS для контролю експресії факторів патогенності, робить цю систему і, власне, АІ привабливою мішенню для медикаментозної терапії. Шляхом блокування механізмів міжклітинної сигналізації, патогенні мікроорганізми, які використовують системи QS, можна модифікувати у потенційно авірулентні. Наприклад, можна використати аналоги АІ, які зв'язуються з R-білками і гальмують їх функціонування або ферменти, що розщеплюють АІ.

### 12.1.6. Епідеміологія інфекційного процесу

Вивченням умов виникнення інфекційних захворювань і механізмів передачі їх збудників, а також розробкою засобів з їх попередження займається окрема медична наука — епідеміологія. Практично будь-який епідеміологічний процес включає три взаємопов'язаних компоненти:

- 1) джерело інфекції;
- 2) фактори, механізм та шляхи передачі збудника;
- 3) чутливий організм чи колектив.

Відсутність одного з компонентів перериває проходження епідемічного процесу.

**Джерела інфекції.** Різноманітні живі та неживі об'єкти зовнішнього середовища, що містять і зберігають патогенні мікроорганізми, позначають терміном джерело інфекції. Для більшості інфекцій людини основний резервуар і джерело — хвора людина, в тому числі особи, що знаходяться у інкубаційному періоді (ранні носії) і на етапах реконвалесценції, чи бессимптомного (безконтактного) мікробоносійства. У відповідності з джерелом інфекції виділяють такі типи інфекційних захворювань.

**Антропонози** (від грецьк. *anthropos*, людина + *nosos*, хвороба). Інфекції, при яких джерелом інфекції є тільки людина, відомі як антропонози. Типовими антропонозами є кашлюк, дизентерія, дифтерія, холера, менінгококова інфекція.

**Зоонози** (від грецьк. *zoon*, тварина + *nosos*, хвороба). Інфекції, при яких джерелом інфекції є тварини, але на них можуть хворіти і люди, відомі як зоонози. При цьому збудник, як правило, не передається від людини до людини. Зоонозами є сибірка, туляремія, бруцельоз.

**Зооантропонози.** Інфекції, що уражують тварин і здатні передаватися людині, відомі як зооантропонози. При цьому збудник може активно поширюватись в популяції людей. Прикладом такого захворювання є чума.

**Сапронози** (від грецьк. *sapros*, гнилий + *nosos*, хвороба). Інфекції, що розвиваються після проникнення вільноживучих бактерій чи грибів в організм людини з об'єктів оточуючого середовища і поверхні тіла (наприклад, при попаданні в рану), відомі як сапронози. Прикладом сапронозу може бути інтоксикація, спричинена *Bacillus cereus*.

**Механізми, фактори і шляхи передачі інфекції.** Механізми передачі визначають способи переміщення інфекційного агента з ураженого організму у чутливий організм. Для цього збудник повинен бути виведений з ураженого організму, деякий час перебувати у зовнішньому середовищі і занурюватися у чутливий організм. Виділяють фекально-оральний, аерогенний (респіраторний) та контактний механізми передачі. Вказані механізми передачі характерні для більшості інфекцій людини. З позицій епідеміології шляхи поширення інфекційних агентів розглядаються як горизонтальна передача збудника. Існує також група захворювань (звичайно вірусних), збудники яких здатні трансплацентарно переходити від матері до плоду (вертикальна передача).

Фактори передачі — елементи зовнішнього середовища, що забезпечують передачу збудників інфекційних хвороб. Ними можуть бути вода, різні продукти харчування, повітря, ґрунт, членистоногі переносники, предмети побуту, тощо. Шляхи передачі визначають конкретні фактори передачі чи їх сполучення, що забезпечують перенесення інфекційного агента від хворої людини чи від носія здоровому. Звичайно механізми передачі інфекційного агента мають декілька шляхів.

- Фекально-оральний механізм включає аліментарний, водний чи контактно-побутовий шляхи передачі.
- Кров'яний (трансмисивний) механізм включає передачу збудників через укуси переносників, парентеральний та статевий шляхи передачі.
- Аерогенний (респіраторний) механізм передачі включає повітряно-краплинний та повітряно-пиловий шляхи передачі збудників.
- Контактний механізм включає рановий та контактно-статевий шляхи передачі.

Специфічність шляхів передачі. Для більшості патогенних мікроорганізмів шлях передачі від хворої особи здоровій є специфічним, а порушення епідемічного циклу може чи перервати його (наприклад, попадання холерного вібріону у дихальний тракт), чи поглибити важкість захворювання (наприклад, попадання збудника сифілісу у кровоносну систему через ін'єкційну голку). З іншого боку, проникнення патогенного мікроорганізму у органи і тканини, які стійкі до його інвазивних властивостей, звичайно не викликає виникнення захворювання (наприклад, більшість збудників респіраторних інфекцій, що попали у ШКТ, гине під дією шлункового соку та ферментів травлення).

Класифікація інфекцій. У нашій країні найбільшого поширення набула класифікація видатного українського вченого, академіка Л. В. Громашевського. Вона ґрунтується на механізмі передачі збудників інфекцій і специфічній первинній локалізації збудника в організмі, що зумовлює певний патогенез хвороби, її основні клінічні прояви. Згідно з цією класифікацією, інфекційні хвороби поділені на чотири великі групи.

Кишкові інфекційні хвороби. Збудник локалізується в кишечнику, виділяється з фекаліями. Зараження людини відбувається перорально через фактори, які піддаються фекальному забрудненню (вода, їжа, мухи, руки). До цієї групи належать антропонози — черевний тиф, дизентерія, ешеріхіози, холера, сальмонельози, ботулізм, бруцельоз.

Інфекційні хвороби дихальних шляхів. Збудник переважно локалізується в слизовій оболонці дихальних шляхів, виділяється у зовнішнє середовище з секретами дихальних шляхів під час кашлю, чхання, розмови. Щоб спричинити зараження людини, збудник повинен потрапити на слизову оболонку дихальних шляхів (під час вдихання), іноді на інші слизові оболонки. До цієї групи належать кір, краснуха, кашлюк, менінгококова хвороба, ангіна, скарлатина, дифтерія, легіонельоз.

Кров'яні (трансмисивні) інфекційні хвороби. Спричинюються збудниками, які мають первинну та основну локалізацію в крові хворих. Зараження людини відбувається, коли збудник потрапляє безпосередньо в кров (лімфу) від живих кровоносних переносників-членистоногих. До цієї групи належать антропонози — висипний і зворотній тиф, малярія, чума, туляремія. Сезонність кров'яних інфекційних хвороб пов'язана з особливостями життєдіяльності переносників у певні (теплі) пори року.

Інфекційні хвороби зовнішніх покривів. Первинна локалізація збудника — це шкіра і зовнішні слизові оболонки, через які відбувається зараження людини при безпосередньому (прямому) контакті (венеричні хвороби, сказ) або через фактори зовнішнього середовища: одяг, постільну білизну, посуд, продукти харчування (правець, сибірка).

Наведена класифікація до деякої міри є умовною, оскільки існують інфекційні хвороби з різними (кількома) механізмами передачі.

Інтенсивність епідемічного процесу зумовлюють багато факторів, основними з яких виступають властивості і поширеність збудника, характер імунного «прошарку» в популяції, а також географічне положення конкретних територій. За інтенсивністю епідемічних процесів виділяють спорадичну захворюваність, епідемії і пандемії.

Спорадична захворюваність (від грецьк. *sporadikos*, розсіяний) — звичайний рівень захворюваності на конкретну інфекцію у певному регіоні за певний період (звичайно рік). Як правило, кількість хворих не перевищує десяти випадків на 100 000 населення.

Масові інфекції — захворюваність складає 100 випадків на 100 000 населення (наприклад, ОРВІ);

Епідемія (від грецьк. *epi*, понад, + *demos*, народ). У деяких випадках звичайний рівень захворюваності на конкретну інфекцію за певний період різко перевищує рівень спорадичної захворюваності. У таких випадках відбувається епідемічний спалах, а за умов залучення у процес декількох регіонів — епідемія.

Пандемія. У рідкісних ситуаціях рівень захворюваності на конкретну інфекцію за певний період різко перевищує рівень епідемій. При цьому захворюваність не обмежується кордонами конкретної країни чи материка, хвороба практично охоплює усю планету. На щастя подібні «надепідемії», чи пандемії, викликає дуже обмежений спектр збудників (наприклад, вірус грипу).

У відповідності з поширеністю серед інфекційних захворювань також виділяють повсякмісні (убіквітарні) та ендемічні інфекції, що виявляються на певних, нерідко невеликих територіях. За частотою випадків розрізняють:

Збудники убіквітарних інфекцій поширені повсякмісно. Ендемічні збудники викликають ендемії (від грецьк. *en-*, в, + *demos*, народ). Як критерій епідемічного процесу, ендемія не відображає його інтенсивність, але вказує на захворюваність у певному регіоні. Виділяють «істинні» та статистичні ендемії.

Конвенційні і особливо небезпечні хвороби. Теперішній час характеризується швидким ростом міжнародних зв'язків. Активації міждержавної міграції населення в значному ступені сприяє розвиток сучасних транспортних засобів. Спроби запобігання поширення інфекційних захворювань шляхом встановлення різного роду карантинів відомі з XIV ст., коли в італійському місті Модені усіх приїжджих з ураженої чумою території витримували в спеціально збудованих

будинках протягом 40 днів. Сороч — італійською *quarantena*, звідси і походження поняття «карантин». Накопичений досвід міжнародних засобів із попередження розвитку карантинних інфекцій дозволив дійти принципових висновків: без існування швидкої і централізованої системи обміну епідеміологічної інформації між державами неможливо своєчасно прийняти відповідні міри національної і міжнародної безпеки.

Конвенційна (карантинна) хвороба — це хвороба, система інформації і міри профілактики якої зумовлені міжнародними угодами (конвенцією). 1 жовтня 1952 року вступили в дію Міжнародні медико-санітарні правила, які стосуються групи конвенційних чи карантинних інфекцій, що включає чуму, холеру, жовту лихоманку і натуральну віспу. Основна мета цих Правил полягала у забезпеченні протиепідемічного захисту держав від заносу інфекцій. Правила зобов'язують національні органи охорони здоров'я негайно повідомляти ВООЗ про виникнення карантинних захворювань і регулярно сповіщати про епідеміологічну ситуацію в країні. В свою чергу, на ВООЗ покладається відповідальність за швидке поширення отриманої інформації.

Окрему групу складають особливо небезпечні інфекції — гострі інфекційні захворювання людини, що здатні до термінового прояву, швидкого поширення і характеризуються важким протіканням та високою летальністю. До них відносять як конвенційні інфекції, так і сибірську виразку, туляремію, поліомієліт, геморагічні лихоманки Ласса, Ебола та Марбург, висипний та зворотній тифи, бруцельоз, малярію. Найбільш ефективний метод їх попередження — глобальний міжнародний контроль за їх поширенням.

При виникненні у будь-якій точці планети випадків карантинних інфекцій вступає в силу, згідно Правил, така система:

- 1) країна направляє в ВООЗ інформацію про випадки, що виникли;
- 2) ВООЗ обробляє данні і направляє їх усім країнам світу;
- 3) країни, що отримали інформацію, приймають рішення щодо проведення певних особливих протиепідемічних заходів і інформують про це ВООЗ;
- 4) ВООЗ обробляє отриману інформацію і спрямовує її всім країнам світу.

Аналогічним способом здійснюється обмін інформацією після ліквідації випадків захворювання в ураженому районі. Головним каналом передачі інформації є щотижневий епідеміологічний бюлетень «*Weekly epidemiology review*» (WER), а також автоматичний телексивний зв'язок накопичення і передачі інформації, за яким поширюється щоденний огляд карантинних захворювань.

Найбільш ефективний контроль за міжнародним поширенням інфекційних захворювань може бути заснований на постійно діючій системі глобального епідеміологічного нагляду, спрямованого, з одного боку, на виявлення і зменшення розмірів уражених хворобою територій, а з іншого — на удосконалення протиепідемічних заходів, що знижують ризик поширення захворювання у випадку його занесення зовні. Глобальний епідеміологічний нагляд передбачає вивчення поширення інфекції не тільки в межах однієї країни, але й циркуляцію її між країнами.

## 12.2. Збудники бактеріальних інфекційних захворювань

До інфекційних захворювань належать ураження, викликані організмами (збудниками) вірусної, бактеріальної або грибової природи.

В загальній структурі захворювань людини на інфекційні припадає від 20 до 40%. Саме вони, за даними ВООЗ, є причиною смерті понад 16 млн. (32%) людей з 50 млн, які помирають щодня, а також порушень індивідуального розвитку та інвалідності. Причину цього вбачають у спадковій адаптації збудників до організму хазяїв за різних природно-географічних і соціальних умов. Виниклі антигенні сероваріанти різняться ступенем патогенності для хазяїв, спектром переносників і різною чутливістю до антибіотиків. Розв'язати питання зменшення захворюваності на інфекційні хвороби неможливо без застосування сучасних методів лабораторної діагностики. Розробка та використання високочутливих, специфічних методів діагностики (ІФА, РІА, ПЛР), наявність потужних антимікробних препаратів, вакцин дають можливість підвищити ефективність боротьби з інфекційними захворюваннями. Зокрема, обмежити поширення цих захворювань і не тільки вчасно діагностувати їх, а й корегувати етіотропну терапію, внаслідок чого скоротити проведення протиепідеміологічних заходів.

### 12.2.1. Загальна характеристика бактеріальних антропонозних інфекцій

**Антропонози** (від грец. *anthropos* — людина та *nosos* — хвороба) — група інфекційних захворювань, для яких хазяїном збудника і джерелом інфекції слугує виключно людина. До антропонозів належать захворювання з фекально-оральним, аерозольним, трансмісивним і контактним механізмами передачі інфекції. При антропонозах завжди відсутні природні вогнища. Збудники антропонозних інфекцій — це бактерії родів *Neisseria*, *Vibrio*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Shigella* тощо.

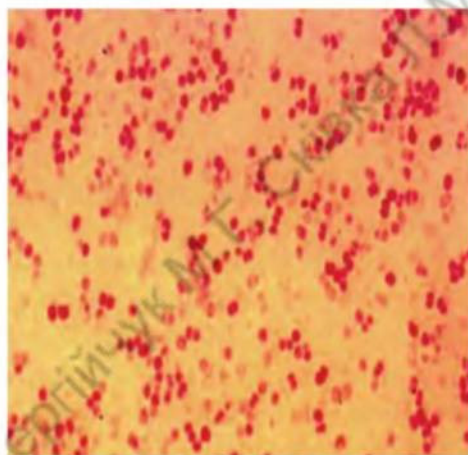
#### Збудник менінгіту

**Таксономічне положення.** Збудник менінгококової інфекції — *Neisseria meningitidis* належить до роду *Neisseria*, родини *Neisseriaceae*, порядку *Neisseriales*, класу *Betaproteobacteria*, відділу *Proteobacteria*. Рід складається з 8 видів: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *N. lactamica*, *N. flava*, *N. subflava*, *N. perflava*, *N. sicca*, *N. mucosa*, *N. flavescens*, із них 6 видів (*N. sicca*, *N. flavescens*, *N. perflava*, *N. lactamica*, *N. mucosa*) є представниками нормофлори носоглотки і верхніх дихальних шляхів.

**Визначення.** Менінгококова інфекція — гостре інфекційне захворювання людини, яке характеризується локальним ураженням слизової носоглотки з наступною генералізацією у вигляді менінгококової септицемії (менінгококемія) і запалення м'якої мозкової оболонки (менінгококовий менінгіт).

**Історична довідка.** Назва «менінгіт» походить від грец. *mening* — мозкова оболонка та лат. суфіксу *-itis*, який означає запальний процес. Відкрив та описав морфологічні й культуральні властивості бактерії австрійський мікробіолог Антон Вейксельбаум у 1882 р., а канадський мікробіолог Уільям Ослер (1849–1919) у 1899 р. вперше виділив збудника з крові хворого. На початку ХХ століття детально вивчено структуру менінгококів і зроблено спробу застосування специфічних сироваток для лікування. В 1930–1939 рр. для лікування менінгококової інфекції почали використовувати сульфаніламідні препарати, а з 1940–1950 рр. — антибіотики. У 2002 р. для полегшення перебігу бактеріального менінгіту впроваджено стероїдні гормони.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Клітини менінгокока діаметром 0,6–1,0 мкм в мазках крові і ліквору розташовані попарно в цитоплазмі поліморфно-ядерних нейтрофілів, інколи, в перші години захворювання, можуть бути поза клітиною (рис. 12.7.).



**Рис. 12.7.** Мікрофотографія клітин *N. meningitidis*.  
Збільшення  $\times 1150$

Клітини поліморфні, грамнегативні, мають полісахаридну капсулу та пілі; спор не утворюють.

Менінгококи — вибагливі до умов культивування хемоорганотрофні аероби. Оптимальні умови для росту: температура  $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{pH} = 7,1\text{--}7,4$ . Їх культивують на середовищах, які містять тваринні білкові продукти (сироватку чи дефібриновану кров барана або коня, асцитну рідину) та набір амінокислот (глутамін, цистеїн, аспарагін, гліцин, L-аргінін); зазвичай використовують середовище Мюлера — Хінтона. На сироватковому агарі менінгококи утворюють безбарвні колонії в'язкої консистенції, а на кров'яному агарі — сіруваті округлі колонії з блискучою поверхнею. На відміну від стафілококів, стрептококів і гемофілів, менінгококи не утворюють зон гемолізу. При рості у рідких середовищах викли-

кають рівномірне помутніння та осад. Ріст менінгококів стимулюється в умовах підвищених вологості та концентрації  $\text{CO}_2$ .

**Біохімічні властивості.** Менінгококи проявляють порівняно слабку біохімічну активність. Вони окислюють глюкозу та мальтозу до молочної кислоти (діагностична ознака), однак не розріджують желатин, не утворюють індол і сірководень, не відновлюють нітрати. На відміну від пневмококів та гемофілів, містять цитохромоксидазу і каталазу. Відсутність  $\beta$ -галактозидази та наявність  $\gamma$ -глутамінтрансферази відрізняє менінгоків від умовно патогенної бактерії *N. lactamica*, яка колонізує слизову носоглотки у дітей. На відміну від умовно-патогенних нейсерій, хвороботворні види нездатні синтезувати крохмалоподібний полісахарид. Цю ознаку виявляють на сироватковому агарі з 5% сахарозою за допомогою водного розчину Люголя.

**Епідеміологія.** Менінгокову інфекцію реєструють майже у всіх країнах світу постійно, а епідемії спалахують через кожні 10–15 років. Особливо висока захворюваність у місцевостях з високими народжуваністю та щільністю населення, зокрема в 15 країнах Екваторіальної Африки («менінгококовий пояс»). Через останні проходить трансконтинентальна дорога, з якою і пов'язують поширення інфекції.

Місцем локалізації менінгокока слугує слизова носоглотки. Розрізняють три групи джерел інфекції: хворі на генералізовану форму (біля 1% від загального числа інфікованих), хворі на назофарингіт (10–20%) та здорові бактеріоносії (80–90%). Останні серед дітей 1–2 років трапляються дуже рідко; з віком кількість носіїв зростає, досягаючи максимуму — 14–19 років. Носійство триває 2–3 тижні, а за наявності хронічних запальних процесів носоглотки може сягати 6 і більше тижнів.

Аерогенний механізм передачі здійснюється повітряно-краплинним шляхом. Зараження відбувається при довготривалому контакті. На відміну від інших респіраторних захворювань, механізм зараження повільний, оскільки менінгокок локалізується переважно на слизовій оболонці носоглотки, тобто на шляху видиху, а не при вдиханні. Тому важливе значення для успішної передачі збудника мають довготривалість і відстань контакту (70% заражень відбувається на відстані менше 0,5 м). Особливо небезпечні тісні контакти у замкненому теплому приміщенні й високій вологості повітря. Захворюваність має сезонний характер і зростає в осінньо-зимовий період.

Сприйнятливість до менінгіту невисока. Хворіють в основному діти дошкільного віку (70–80%) та підлітки 15–17 років (10–15%). Виникненню спалахів сприяє скупчення дітей у школах і т.д. Захворювання виникають при низькому поширенні носіїв менінгокока в колективі (2% і нижче). Якщо носіями є понад 20% дітей, захворювання не реєструють, оскільки інтенсивна циркуляція менінгокока забезпечує «природну імунізацію» населення.

Збудник нестійкий до умов зовнішнього середовища; на щільних і рідких середовищах культура за оптимальних умов гине через 48–72 год., а у напіврідких середовищах зберігається не більше місяця (середовище Дорсе та напіврідкий

агар). Для консервування культури зазвичай використовують ліофільне висушування. Менінгококові клітини за температури  $+10^{\circ}\text{C}$  гинуть через 2 год.,  $+55^{\circ}\text{C}$  — через 5 хв.,  $+80^{\circ}\text{C}$  — за 1–2 хв., при кип'ятінні чи ультрафіолетовому опроміненні — миттєво. Мікроорганізм високочутливий до дії антисептиків і дезінфектантів, особливо солей важких металів, а також антибіотиків. За останні роки відмічено тенденцію до росту числа резистентних штамів.

**Фактори патогенності.** Основний фактор патогенності — капсула, що забезпечує резистентність збудника до фагоцитозу; пілі та білки зовнішньої мембрани клітинної стінки спричиняють адгезію зі слизовою носоглотки. Менінгококи виділяють IgA-протеази, які розщеплюють IgA-антитіла в шарнірній ділянці, захищаючи бактерії від дії імуноглобулінів, та продукують нейрамінідазу та гіалуронідазу, що сприяють їх інвазії у тканини. Токсичний прояв менінгокової інфекції зумовлений високотоксичним ендотоксином. Йому належить провідна роль у розвитку генералізованих форм інфекції; він може навіть викликати ендотоксичний шок. Важкість перебігу захворювання залежить від концентрації цієї речовини у крові. ЛПС менінгококів проявляють пірогенну дію та викликають утворення антитіл.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Патогенез захворювання включає ураження токсичного (інтоксикаційний синдром) і септичного характерів у поєднанні з алергічними реакціями, що може призвести до розвитку менінгоенцефаліту, ендокардиту, артрити чи пневмонії.

У нашій країні прийнята класифікація менінгокової хвороби сучасного російського вченого Валентина Івановича Покровського (1965):

1. Локалізовані форми: а) менінгококоносійство; б) гострий назофарингіт.
2. Генералізовані форми (менінгококовий сепсис) (рис. 12.8): а) менінгококцемія (типова, блискавична, хронічна); б) менінгіт; в) менінгоенцефаліт; г) змішана форма (мунінгіт і менінгококцемія).
3. Рідкісні форми: а) ендокардит; б) артрит (поліартрит); в) пневмонія; г) іридоцикліт, увеїт (рис. 12.9).



Рис. 12.8. Менінгококовий сепсис



Рис. 12.9. Ураження судин очей — увеїт

Патогенез менінгококової інфекції має три основні етапи:

1) колонізація слизової носоглотки у клінічно здорових носіїв. При бактеріоносійстві паразитування менінгокока на слизовій оболонці не супроводжується суб'єктивним порушенням здоров'я, але при огляді носоглотки спостерігають місцеву запальну реакцію — гострий фолікулярний фарингіт (запалення слизової оболонки);

2) вторгнення менінгокока і запальний процес у місці вхідних воріт — назофарингіт. Менінгококи потрапляють в організм через слизові оболонки носоглотки. Розмножуючись, вони формують первинне вогнище запалення слизової (назофарингіт і катаральний тонзиліт). *Гострий назофарингіт* може бути продромальною стадією гнійного менінгіту чи самостійним клінічним проявом менінгококової інфекції. Він характерний помірним підвищенням температури тіла (до 38,5 °С), яка тримається 1–3 доби, слабо вираженими симптомами загальної інтоксикації (слабкість, головний біль) і назофарингітом (закладення носа, гіперемія, сухість, набряк стінки глотки з гіперплазією лімфоїдних фолікулів);

3) вторгнення збудника в кров (менінгококемія) супроводжується ураженням стінок судин та інфекційно-токсичним шоком. У судинах шкіри розвиваються запалення і тромбози, що призводить до крововиливів та некрозів (рис. 12.10). Згодом зруйновані ділянки шкіри й підшкірної клітковини відриваються, залишаючи глибокі виразки. Загоювання останніх зазвичай відбувається дуже повільно; може виникнути потреба пересадки шкіри. Дуже часто утворюються келоїдні рубці (рис. 12.11).



Рис. 12.10. Некроз шкіри



Рис. 12.11. Келоїдні рубці

При легкій формі менінгококемії вивільняється невелика кількість ЛПС, що призводить до активації захисних систем (комплемента, бактерицидність крові, фагоцитарна активність і викид у кров нейтрофілів тощо) та швидкого звільнення організму від збудника.

За високих рівнів бактеріємії і токсинемії пригнічується фагоцитоз, знижується бактерицидна активність, спостерігається розмноження збудника в крові і накопичення високих доз ЛПС. Це призводить до порушення окислювально-відновних процесів у мембранах клітин, неконтрольованих викидів біологічно-активних речовин (у т.ч. кінінів — низькомолекулярних поліпептидів, які підвищують проникність судин і викликають скорочення гладеньких м'язів; прозапальні цитокіни — катехоламінів та інтерлейкінів, які ініціюють генералізовану запальну реакцію у формі інфекційно-токсичного шоку при концентрації ЛПС в крові 800–1000 нг/мкл). Вказаний шок призводить до різкого порушення механізмів згортання крові.

4) проникнення менінгокока в ЦНС викликає запалення оболонок, набряк головного мозку та ураження черепних нервів, зокрема відвідного. Менінгококова інфекція останнього призводить до паралічу рухових м'язів ока та розвитку косоокості (рис. 12.12).



**Рис. 12.12.** Косоокість

Внаслідок інтенсивної бактеріємії нейтрофіли виробляють фермент мієлопероксидазу; фагоцитоз стає незавершеним. Нейтрофіли, які містять менінгококи, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, заносять збудника в субарахноїдальний простір (порожнина під арахноїдальною оболонкою головного і спинного мозку, заповнена ліквором, тобто спинномозковою рідиною) та порожнини суглобів. Якщо менінгококи проникають у мозкові оболонки, розвивається запальний процес у мозкових оболонках (набряк — набухання головного мозку) — клінічна і патоморфологічна картина менінгіту. Запальний процес розвивається спочатку в м'якій і павутинній оболонках, а потім за судинами поширюється у речовину мозку (синдром енцефаліту). Інкубаційний період триває 2–10 діб (частіше — 4–6). Характер запалення у перші години серозний, потім гнійний. Утворення щільних мас гною на 5-ту — 8-му добу призводить до підвищення

тиску і порушення циркуляції ліквору. Це може індукувати зміщення і стискання поздовжнього мозку (смерть від паралічу дихання).

**Антигенна структура.** *Neisseria meningitidis* має кілька антигенів: родові, тобто спільні для роду *Neisseria* (білкові й полісахаридні, представлені полімерами аміновуглеводнів і сіалових кислот); видовий (протеїновий); групоспецифічні (глікопротеїновий комплекс); типоспецифічні (білки зовнішньої мембрани), які розмежовують серотипи всередині серогруп В і С. На основі імунохімічних розбіжностей капсульних антигенів менінгококи поділяють на серогрупи А, В, С, D, X, Y, Z, W-135, 29E. Захворювання частіше за все викликають менінгококи сероварів А, В і С. Капсульні антигени деяких серогруп патогенні для людини. Менінгококи сероварів А і С часто викликають епідемічні спалахи, штами серогруп В — спорадичні випадки захворювання.

**Імунітет.** При генералізованих формах інфекції постінфекційний імунітет напружений, стійкий. Повторні захворювання та рецидиви виникають рідко, імунітет носить гуморальний характер. Несприйнятливість до менінгококу зумовлена наявністю сироваткових бактерицидних антитіл. Антитіла від імунізованої матері можуть передаватися трансплацентарно і виявляються у 50 % нащадків. У дітей вдається визначити антитіла тільки протягом перших 2–5 місяців після народження. Обстеження людей різних вікових груп показало, що діти від 6 місяців до 10 років мають низькі титри антитіл. У дітей 10–15 років спостерігають зростання титру антитіл до полісахаридного, білкового та ЛПС антигенів. Імунна відповідь організму значною мірою залежить від інтенсивності утворення антитіл. Полісахариди сероварів А і С характеризуються високою імуногенністю, а серовар В майже не імуногенний. Елімінацію збудника в слизових оболонках здійснюють IgM та IgG за умов активації комплементу.

**Принципи діагностики.** Залежно від клінічної форми менінгококової інфекції матеріалом досліджень слугують спинномозкова рідина (ліквор), слиз із зів, носа, гній за підозри на менінгіт; кров за підозри на менінгококемію. Для діагностики використовують бактеріоскопічний, бактеріологічний та серологічний методи.

Бактеріоскопічне дослідження дає змогу з'ясувати наявність збудника. Результати дослідження хворих використовують як попередній тест, оскільки неможливо морфологічно диференціювати менінгокок від інших, здатних викликати менінгіт, грамнегативних бактерій (гонококи, гемофіли). Слиз із носоглотки не підлягає мікроскопії через наявність умовно-патогенних бактерій, які за будовою дуже схожі зі збудником менінгіту.

Бактеріологічне дослідження слизу з носоглотки, крові та ліквору здійснюють для виділення та ідентифікації чистої культури менінгокока. Для отримання чистої культури матеріал висівають на середовища, які містять сироватку, кров, асцитну рідину, культивуючи посіви при підвищеному вмісту  $\text{CO}_2$ . Зрілу культуру для родової діагностики ідентифікують за трьома тестами (характерні морфологічні ознаки роду *Neisseria*; негативне забарвлення за Грамом; позитивна реакція на оксидазу).

Серологічний метод (імуноферментний аналіз, радіоімунний аналіз, імуноелектрофорез, реакція коагулінації) використовують для виявлення розчинних бактеріальних антигенів у лікворі або антитіл у сироватці крові. У хворих на менінгіт антитіла виявляють, починаючи з кінця першого тижня захворювання, максимальний рівень на 2–3-му тижнях, а далі титр знижується. У розпал захворювання підвищується рівень IgM, особливо при генералізованих формах, у період реконвалесценції в основному виявляють Ig G.

**Лікування та профілактика.** При лікуванні генералізованих форм найчастіше застосовують бензилпеніцилін, ефективні також напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, оксацилін). Якщо організм не сприймає пеніцилін, то призначають левоміцетин або рифампіцин.

Високоєфективним препаратом виявився цефтриаксон, який легко долає гематоенцефалічний бар'єр. Цей антибіотик проникає в субарахноїдальний простір лише за наявності запального процесу; тому можливі ситуації, коли концентрація препарату може падати нижче терапевтичної, а бактерицидний ефект не досягається, оскільки збудник може зберігатись у фібринових згустках, вогнищах крововиливів тощо. Тому пеніцилін під час лікування менінгококового менінгіту має переваги як малотоксичний, що не справляє нефро- і гепатоксичної дії. Якщо розвивається інтоксикаційний шок, то призначають хлорамфенікол.

При менінгіті основним напрямком патогенетичної терапії є дегідратація для мобілізації рідини з субарахноїдального простору і речовини мозку, тобто зменшення набряку мозку. Найбільш ефективним є фуросемід.

У вогнищі інфекції вдаються до специфічної активної і пасивної профілактики. Для створення пасивного імунітету дітям дошкільного віку одноразово вводять імуноглобулін не пізніше 7-го дня після реєстрації першого випадку захворювання. Профілактичний ефект імуноглобуліну зберігається протягом кількох місяців. Специфічна профілактика менінгококової інфекції відбувається за допомогою хімічної вакцини, виготовленої з полісахаридних антигенів сероварів А та С колективів, де поширене носійство. Для запобігання згортання крові, хворим вводять гепарин. У період ранньої реконвалесценції після припинення вживання етіотропних речовин призначають вітаміни і препарати, які покращують мікроциркуляцію в судинах головного мозку, нормалізують процеси тканинного метаболізму.

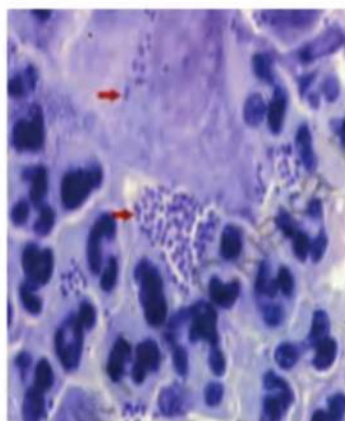
### Збудник гонореї

**Таксономічне положення.** Збудник гонореї (*Neisseria gonorrhoeae*) належить до роду *Neisseria*, родини *Neisseriaceae*, порядку *Neisseriales*, класу *Betaproteobacteria*, відділу *Proteobacteria*. Рід *Neisseria* налічує близько 30 видів.

**Визначення.** Гонорея (від грец. *гонос* — сім'яна рідина та *рео* — течу) — гостре або хронічне інфекційне захворювання, яке передається зазвичай статевим шляхом. Захворювання вирізняється гнійним запаленням слизової оболонки сечостатевих шляхів, кон'юнктиви ока (бленорея) та інших органів.

**Історична довідка.** Збудника (*Neisseria gonorrhoeae*) відкрив відомий німецький венеролог Альберт Нейсер (1855–1916) у 1879 р., а його чисту культуру вперше виділив німецький бактеріолог Фрідріх Льюфлер (1852–1915) у 1882 р. Етіологічну роль захворювання розкрив німецький гінеколог Ернст Бум (1858–1925) у 1885 р., а 1909 р. російська дослідниця Віра Євгенівна Дембська застосувала першу вакцину для лікування.

**Морфологічні та культуральні властивості** — нерухомий аспорогенний грамнегативний диплокок, що утворює капсулу. Внаслідок поліморфізму окремі клітини відрізняються за розмірами та формою (округлі й паличкоподібні) (рис. 12.13). Диплококи добре фарбуються аніліновими барвниками (метилловий синій і діамантовий зелений).



**Рис. 12.13.** Мазок культури *N. gonorrhoeae*, виділеної із гною. Пофарбований метиленовим синім. Збільшення  $\times 1150$

Під впливом пеніциліну бактерії утворюють L-форми; внаслідок дії інших хіміопрепаратів швидко змінюють властивості, зокрема стають грампозитивними. Гонококи — хемоорганотрофні аероби; їх культивують на поживних середовищах з нативними білками (сироватка крові ВРХ, курячий жовток, асцитна рідина, гідролізат казеїну тощо). Оптимальні умови для культивування: температура  $+ 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; рН = 7,2–7,4; концентрація  $\text{CO}_2 = 3\text{--}5\%$ . На щільному середовищі бактерії формують прозорі блакитні колонії в'язкої консистенції, в рідкому — ростуть дифузно та утворюють поверхневу плівку, яка через кілька днів осідає на дно.

**Біохімічні властивості.** Біохімічна активність дуже низька. З вуглеводів гонококи ферментують лише глюкозу з утворенням молочної кислоти; продукують каталазу і цитохромоксидазу.

**Епідеміологія.** Гонорея належить до найбільш поширених захворювань. Джерело інфекції — хворі люди, особливо з хронічною безсимптомною формою захворювання. Місцем локалізації є слизові оболонки сечостатевого шляху.

Сприйнятливість до гонококів дуже висока. Гонококи нестійкі до факторів зовнішнього середовища. Бактерії чутливі до дії антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів, особливо солей тяжких металів.

**Фактори патогенності.** Основними факторами патогенності є: капсула, яка характеризується антифагоцитарною дією, пілі, що забезпечують адгезію до клітин епітелію, ендотоксин, який викликає запалення сечостатевого органу, та поверхневі білки зовнішньої мембрани класів 1 і 2. Поверхневі білки класу 1 забезпечують стійкість до бактерицидних факторів слизових оболонок та інвазійні властивості, а білки класу 2 утворюють фракцію, яку називають протеїнами мутності. Останні вважають первинними факторами вірулентності збудника; вони зумовлюють прикріплення до епітелію, а також інгібують фагоцитарні реакції. Гонококи синтезують також IgA-протеазу, яка позаклітинно розщеплює молекулу IgA в шарнірній області, сприяючи адгезії.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Вхідними воротами стають циліндричні епітелії уретри, піхвової ділянки шийки матки, прямої кишки та кон'юнктиви ока. Адгезія відбувається за рахунок пілей і білків класу 1. Характерною особливістю гонококів є здатність проникати в лейкоцити та розмножуватися в них. Ліпополісахаридна частина бактеріальної клітинної стінки має токсичні властивості, а капсулярні полісахариди пригнічують фагоцитоз. Інкубаційний період становить 2–4 доби. Гонококова інфекція призводить до розвитку гострого уретриту, цервіциту та ураження шийки матки у жінок, сім'яних пухирців і передміхурової залози у чоловіків. При екстрагенітальній локалізації гонококи пошкоджують епітелій прямої кишки, а також можуть викликати бленорею (кон'юнктивіт) у новонароджених. Зараження плода відбувається під час проходження пологовими шляхами хворої матері.

Гонорейна інфекція часто асоціюється з хламідіями, уреоплазмами та мікоплазмами, що клінічно проявляється як постгонококові уретрити, цервіцити та інші ускладнення. При асоціації гонококів та уреоплазм у збудників посилюються патогенність і резистентність до антибіотикотерапії.

**Антигенна структура.** Антигенна структура складна й мінлива. Основне антигенне навантаження несуть пілі та поверхневі білки зовнішньої мембрани. Мінливість визначається наявністю чисельних антигенних варіантів пілей, які формуються під час розвитку інфекції. Гонококи містять соматичний і капсульний антигени. Їхній ЛПС проявляє помітні імуногенні властивості; основний пул антитіл — це бактерицидні Ig G. Протеїни класів 1, 2 і 3 зовнішньої мембрани проявляють імуногенні властивості. На їх основі виділяють 16 серотипів.

**Імунітет.** При гонорейі має місце гуморальний імунітет, хоча утворені антибактеріальні антитіла не проявляють протективних властивостей. Протягом захворювання утворюються IgA, які пригнічують прикріплення пілей збудника до клітин слизової уретри, однак вони нездатні захищати слизову від подальшого ураження внаслідок змін антигенної структури збудника. Це призводить до реінфекцій, рецидивів, переходу захворювання в хронічну форму. Отже,

нестерильний імунітет зникає майже одразу після одужання, тому можливі повторні захворювання.

**Принципи діагностики.** Бактеріоскопічний метод — основний для діагностики гострої гонореї та бленореї. Бактеріологічні дослідження проводять у випадках, коли гонококів у мазках не виявляють. Культуральний метод дає можливість виявити гонококи в 1,5–4,0 рази частіше від бактеріоскопічного. Матеріалом досліджень слугують гнійні виділення з уретри, прямої кишки, шийки матки. Серологічний метод використовують при хронічній гонореї, якщо виділень у хворого немає. Також застосовують імунофлюоресцентні дослідження та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

**Лікування та профілактика.** Гонококи характеризуються високою антигенною варіабельністю і швидкою зміною чутливості до антимікробних препаратів. Ступінь резистентності певних штамів до традиційних антибіотиків (пеніциліни, тетрацикліни тощо) постійно зростає. В останні роки привертають увагу штамми, резистентні до нових антимікробних препаратів, наприклад, фторхінолонів. Лікування гонококової моноінфекції здійснюють за допомогою цефалоспоринів 2-го і 3-го покоління (цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим), спектиноміцину, фторхінолонів. Для лікування гонорейно-хламідійної мікст-інфекції застосовують макроліди (азитроміцин), фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин), лінкозаміди (кліндаміцин).

Специфічну профілактику не проводять через відсутність ефективних вакцин. Щоб запобігти бленореї, усім новонародженим крапають на кон'юнктиву ока розчин одного із вказаних антибіотиків або нітрат срібла. Неспецифічна профілактика не відрізняється від такої при інших венеричних захворюваннях.

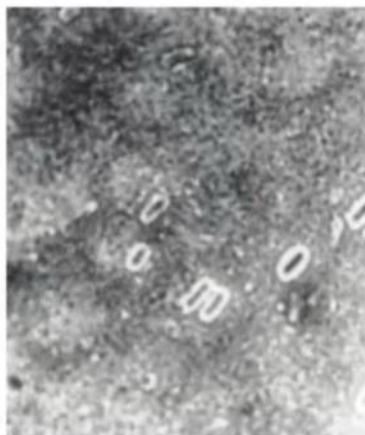
### Збудник кашлюку

**Таксономічне положення.** Збудники кашлюку *Bordetella pertussis* (паличка Борде — Жангу) і паракашлюку *B. parapertussis* (родова назва — від прізвища дослідника, лауреата Нобелівської премії з фізіології та медицини 1919 р., Ж. Борде) належать до роду *Bordetella*, родини *Alcaligenaceae*, порядку *Burkholderiales*, класу *Betaproteobacteria*, відділу *Proteobacteria*. Рід налічує 8 видів.

**Визначення.** Кашлюк і паракашлюк — гострі антропонозні захворювання, які характеризуються ураженням верхніх дихальних шляхів і нападами спазматичного кашлю.

**Історична довідка.** Збудник захворювання вперше був виділений із мокротиння хворої дитини в 1906 р. бельгійськими бактеріологами Жюлем Борде (1870–1961) та Октавом Жангу (1875–1957), тому його ще називають «паличкою Борде — Жангу».

**Морфологічні та культуральні властивості.** *B. pertussis* (збудник кашлюку) і *B. parapertussis* (збудник паракашлюку) — дуже дрібні нерухомі коротенькі овоїдні грамнегативні аеробні палички, оточені капсулою (рис. 12.14).



**Рис. 12.14.** Прижиттєва мікроскопія клітин *B. pertussis*, вирощених на казеїново-вугільному агарі. Збільшення  $\times 1350$

*B. pertussis* дуже вимоглива до умов культивування; для цього використовують складні поживні середовища. В процесі життєдіяльності бактерії виділяють ненасичені жирні кислоти, сульфіді і перекиси, які здатні інгібувати ріст, тому до середовища додають сорбенти (активоване вугілля, кров, альбумін). Для виділення бордетел із клінічного матеріалу застосовують казеїново-вугільний агар (КВА) або середовище Борде — Жангу (картопляно-гліцеринний агар із додаванням 20 % крові і пеніциліну).

Посіви інкубують за температури  $+35-37\text{ }^{\circ}\text{C}$  упродовж 3–7 діб при високій вологості повітря. Інші види (*B. parapertussis*, *B. avium*) здатні рости на простих поживних середовищах, утворюючи видимі колонії через 24–48 год. культивування. На середовищі Борде — Жангу сірі блискучі колонії *B. pertussis* нагадують краплини ртуті, у вірулентних штамів — з невеликою зоною гемолізу (рис. 12.15). Для колоній бордетел характерна R-S-трансформація. Культура, виділена безпосередньо від хворого, становить собою вірулентну S-форму.

**Біохімічні властивості.** Бордетели виявляють низьку біохімічну активність, розкладаючи глюкозу і лактозу до кислот без утворення газу.

**Епідеміологія.** Кашлюк і паракашлюк — одні з найпоширеніших інфекційних захворювань. Щорічно хворіє біля 60 млн людей, головним чином діти до 5 років, з яких близько 600 тис. помирає. Збудник проникає в організм через органи дихання під час кашлю, чхання або розмови з інфікованою людиною (респіраторний механізм ураження; шлях передачі — повітряно-краплинний). Джерелом і резервуаром інфекції є хворі, інколи — латентні бактеріоносії. Хворі на початковій стадії захворювання (катаральний період) особливо небезпечні. Більш ніж 50 % випадків кашлюку у дітей дошкільного віку зумовлені недостатністю материнського імунітету. Бордетели малостійкі до факторів навколишнього середовища, зокрема сонячного опромінення. За температури  $+50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  ці

мікроорганізми гинуть впродовж 30 хв., при кип'ятінні — миттєво. У мокротах зберігаються порівняно довго, при висиханні гинуть протягом кількох год. Дуже чутливі до дії дезінфектантів. Після контакту неімунізованої особи з хворим вірогідність розвитку захворювання становить 75–90 %, тому існує постійна загроза епідемії кашлюку. Захворювання на паракашлюк (*B. parapertussis*) має епізодичний характер і, як правило, протікає легше від кашлюку.



Рис. 12.15. Колонії *B. pertussis* на середовищі Борде — Жангу.  
Збільшення  $\times 13$

**Фактори патогенності.** Фактори адгезії до миготливого епітелію верхніх дихальних шляхів: пілі (фімбрії); філаментозний гемаглютинін; пертактин — білок зовнішньої мембрани клітинної стінки; капсульні аглютиногени. Провідна роль в адгезії належить філаментозному гемаглютиніну, який здатний до вибіркового зв'язування з гліколіпідними рецепторами війок епітеліальних клітин трахеї та бронхів.

Бордетели продукують кілька токсинів:

1. Пертусис-токсин (синоніми — пертусин, кашлюковий токсин, гістамін-сенсibiliзуючий фактор) — екзотоксин, що стимулює активність аденілатциклази в клітинах респіраторного тракту шляхом пригнічення дії регуляторного білка G. Внаслідок цього відбувається неконтрольований синтез цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат), що призводить до порушення функціонування клітин. Ця сполука підвищує проникність судин, підсилює чутливість до гістаміну і серотоніну, стимулює синтез інсуліну.

2. Позаклітинна аденілатциклаза всередині епітеліоцитів дихальних шляхів посилює синтез і накопичення цАМФ та пригнічує хемотаксис фагоцитів.

3. Трахеальний цитотоксин (фрагмент пептидоглікану бордетел) мало вивчений; можливо, він стимулює продукцію цитокінів, які пошкоджують клітини епітелію респіраторного тракту.

4. Дерматонекротичний фактор (термолабільний токсин) — пошкоджує епітелій респіраторного тракту, викликаючи місцеву запальну реакцію. При підшкірному введенні лабораторним тваринам стимулює некроз у місці ін'єкції.

5. Термостабільний ендотоксин (ЛПС) клітинної стінки стимулює утворення цитокінів, які беруть участь у пошкодженні епітеліальних клітин верхнього відділу респіраторного тракту, а також активує комплемент.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Вхідними воротами інфекції слугує слизова оболонка респіраторного тракту. Бордетели — неінвазивні мікроорганізми, тобто не проникають всередину клітини-мішені. Збудник кашлю розмножується на поверхні епітеліальних клітин, спричинюючи некрози. У місці вторгнення розвивається запальний процес, пригнічується діяльність війок і зростає секреція слизу епітеліальних клітин. Кашель викликають токсичні речовини — продукти метаболізму збудника. Патологічний процес найбільш виражений у бронхах і бронхіолах, слабше — у трахеї, гортані та носоглотці. Накладання вторинної інфекції, наприклад стафілококової етіології, може спричинити бактеріальну пневмонію. Слизово-гнійні пробки закупорюють просвіт дрібних бронхів, внаслідок розвивається вогнищевий *ателектаз* (стискання легені або її частини, при якому альвеоли не містять повітря), *емфізема* (розтягування органа або тканини повітрям, яке потрапило ззовні). Спостерігають *перибронхіальну інфільтрацію* (проникнення і накопичення в тканинах патологічно змінених клітин, токсичних рідин і хімічних сполук). Відбуваються судомні напади внаслідок розвитку сенсibiliзації до токсинів. Постійне подразнення рецепторів дихальних шляхів зумовлює кашель і призводить до розвитку вогнища збудження (домінанти) у дихальному центрі. Напади спазматичного кашлю можуть бути викликані також і неспецифічними подразниками. Із доміантного вогнища збудження може поширюватись і на інші центри нервової системи, наприклад, судиноруховий (підвищення артеріального тиску, спазм судин).

Інкубаційний період кашлю триває біля двох тижнів, після чого починається *катаральний період*, який характеризується легким кашлем і чханням. У цей час частинки збудника виділяються у великих кількостях із краплинами слизу назовні при кашлі тощо. Під час наступного *пароксизмального періоду* тривалістю 2–4 тижні, кашель посилюється і набуває спазматичного характеру, що супроводжується гіпоксією (кисневий голод), судомами, блювотою. Напади кашлю та часта блювота порушують прийом рідини та їжі, що призводить до дегідратації та пригнічення свідомості. Різкі перепади кров'яного тиску під час нападів можуть спричинити розрив капілярів, зокрема крововиливи в кон'юнктиву ока (рис. 12.16). Одужання триває 4–6 тижнів, коли частота і сила нападів поступово знижуються.

**Антигенна структура.** Бордетели мають соматичний термостабільний родоспецифічний O-антиген, наявний у всіх S-форм. Окрім того, у них виявлено 14 поверхневих термолабільних капсульних K-антигенів (факторів), які

позначають порядковими арабськими цифрами. Так, *B. pertussis* має 6 сероварів (фактори з 1-го по 6-й). Фактор 7 спільний для всіх видів бордетел.



Рис. 12.16. Крововиливи в кон'юнктиву ока

**Імунітет.** Після перенесеного захворювання формується стійкий імунітет; повторні випадки захворювання трапляються дуже рідко. Антитіла (IgA) перешкоджають прикріпленню збудника до епітелію верхніх дихальних шляхів. Імунітет видоспецифічний, тому антитіла до *B. pertussis* не захищають від захворювання, викликаного *B. parapertussis*, і навпаки.

**Принципи діагностики.** Для діагностики застосовують переважно бактеріологічні та серологічні методи дослідження слизу із задньої стінки глотки. Для прискореної діагностики слугує реакція імунофлюоресценції. Для підтвердження клінічного діагнозу використовують розгорнуту реакцію аглютинації і реакцію зв'язування комплексу.

**Виділення збудника.** Матеріал для виділення культури — слиз із зіву та мокроти. Застосовують метод «пластинок для кашлю», тобто підносять чашку з середовищем до рота хворого під час нападу, щоб зловити дрібні краплі. Також відбирають слиз тампоном із задніх відділів порожнини рота, не торкаючись до слизової оболонки щік, язика та мигдаликів. Одержаний матеріал необхідно доставити в лабораторію впродовж 2–4 год. за температури +10–37 °С. Матеріал висівають на щільні поживні середовища.

**Ідентифікація збудника.** Збудник ідентифікують за морфологічними та культуральними ознаками, а також у РА зі специфічними видовими неадсорбованими антисироватками й адсорбованими монорецепторними сироватками до аглютиногенів (факторів) 1 і 14. Для виявлення збудника в культурах чи мазках із клінічного матеріалу використовують мічені флюоресцеїнами антисироватки. Визначення АТ в сироватці хворих РА, РПГА чи РЗК проводять при неможливості виділення збудника.

**Лікування та профілактика.** Введення антибіотиків (ампіцилін, аміноглікозиди) на катаральній (початковій) стадії захворювання запобігає подальшому розвитку патологічного процесу. У пароксизмальній стадії антибіотики не впливають на перебіг захворювання, але ефективні для профілактики вторинних інфекцій. Основну увагу приділяють припиненню нападів; у складних випадках вдаються до заходів, що стимулюють роботу серця; призначають протисудомні препарати та бронхолітики (еуфілін, ефедрин); здійснюють десенсибілізуючу терапію (димедрол, тавегіл, супрастин).

Профілактика містить заходи запобігання повітряно-краплинним інфекціям. Хворого на кашлюк ізолюють від колективу з початку захворювання на 25–30 діб. Карантин строком на 14 діб встановлюють для дітей до 7 років, що були в контакті з хворими. У вогнищі проводять загальні профілактичні заходи (привітрювання, знезараження посуду, носових хустинок тощо). Для специфічної профілактики використовують вакцину з вбитих бактерій I фази, що містить кашлюковий токсин, аглютиногени та АГ капсули. Зазвичай вакцину, комбінують із дифтерійним та правцевим анатоксинами у складі АКДС. Найвищий показник смертності зареєстровано серед дітей віком до року. Тому вакцинацію проводять у віці до 3 місяців, а ревакцинацію — у 4, 5, 18 місяців і перед початком шкільного навчання. Своєчасна вакцинація знижує захворюваність у 7–10 разів.

### Збудник дифтерії

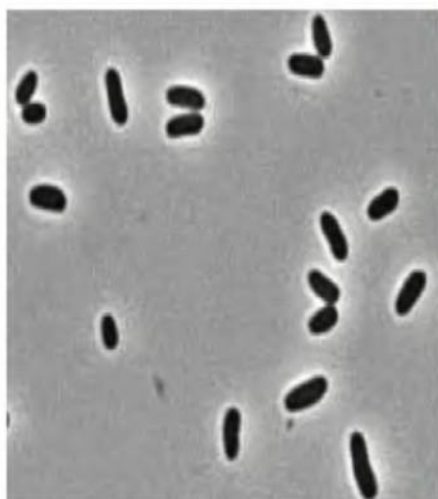
**Таксономічне положення.** Збудник дифтерії *Corynebacterium diphtheriae* належить до роду *Corynebacterium* родини *Corynebacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*, класу *Actinobacteria*, відділу *Actinobacteria*. Рід *Corynebacterium* налічує понад 110 видів.

**Визначення.** Дифтерія (*diphtheria*) — гостре антропонозне інфекційне захворювання з аспіраційним механізмом передачі збудника, характеризується ураженням переважно ротоглотки й дихальних шляхів, розвитком фібринозного запалення в місці вторгнення збудника і токсичним ураженням серцево-судинної, нервової системи та нирок.

**Історична довідка.** Збудника відкрив та описав у 1883 р. німецький патолого-анатом Едвін Клебс (1834–1913), а 1884 р. німецький бактеріолог Фрідріх Льофлер (1852–1915) виділив чисту культуру збудника. Захворювання завдяки роботам цих учених, які провели детальний опис, було виділене в окрему нозологічну форму. В 1888 р. французькі мікробіологи Еміль Ру (1853–1933) та Олександр Йерсен (1863–1943) відкрили дифтерійний токсин, у 1891–1894 рр. німецький бактеріолог Еміль Берінг (1854–1917) та український мікробіолог Яків Юлійович Бардах (1857–1929) виділили дифтерійний антитоксин і розробили методику отримання протидифтерійної сироватки. У 1923 р. французький імунолог Гастон Рамон (1886–1963) запропонував метод імунізації дифтерійним анатоксином.

Морфологічні та культуральні властивості. Коринебактерії (паличка Клебса — Льофлера) — грампозитивні прямі або злегка зігнуті неправильної форми

палички розмірами  $0,3 \div 0,8 \times 1,5 \div 8,0$  мкм із загостреними або інколи булавоподібними кінцями, оточені мікрокапсулою, до якої належить корд-фактор (рис. 12.17, 12.18).



**Рис. 12.17.** Прижиттєва мікроскопія клітин *Corynebacterium diphtheriae*. Збільшення  $\times 1350$



**Рис. 12.18.** Мікрофотографія клітин *Corynebacterium diphtheriae*. Збільшення  $\times 1150$

У мікропрепаратах бактерії розташовані поодинокі або парами, переважно V-подібної конфігурації.

Деякі клітини нерівномірно забарвлюються за Грамом і нагадують низку намиста. Всередині клітин більшою чи меншою мірою помітні метахроматинові гранули поліфосфату (зерна волютину). Коринебактерії — нерухомі факультативні анаероби, які не утворюють спор. Клітинна стінка *C. diphtheriae* складена із 9 шарів і містить пептидополісахариди (галактоза, маноза, арабіноза) та велику кількість ліпідів, у тому числі коринеформні міколові кислоти. Для цього виду характерний поліморфізм розмірів і форм. Завдяки розламувальному механізму поділу, клітини не повністю розходяться і в мазках розташовуються під кутом, нагадуючи латинські літери L, X, V, Y. В культурі одного й того ж штаму поряд із типовими видовженими зігнутими паличками можна виявити коротенькі, потовщені на одному чи обох кінцях, здатні до галуження клітини мінливих розмірів. Ці мікроорганізми утворюють також L-форми. Поліморфізм частіше проявляється при культивуванні на штучних середовищах, які містять велику кількість сироваткових білків.

Збудник дифтерії вибагливий до поживних середовищ, бо не продукує ендопротеаз, здатних розщеплювати нативні білки до амінокислот; тому останні засвоюються лише із продуктів гідролізу білків. Температурний оптимум становить  $+37$  °C, рН = 7,4–8,0. Найбільш придатні для культивування середовища, які

містять амінокислоти, вітаміни, іони металів ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  і т.д.), що відіграють роль ростових факторів. На середовищах із вмістом крові, сироватки (наприклад, Льюфлера) колонії коринебактерій починають рости вже через 10–12 год. Зазвичай використовують середовища з телуритом калію чи натрію, які інгібують ріст супутньої мікрофлори. На них ростуть колонії *Corynebacterium diphtheriae* сірвато-чорного кольору внаслідок відновлення телуриту до металевого телуру, що акумулюється всередині бактерій. При рості колоній на середовищі Бучина через 24–48 год. з'являються колонії синього кольору (рис. 12.19).



**Рис. 12.19.** Колонії *Corynebacterium diphtheriae* на середовищі Бучина.  
Збільшення  $\times 13$

При рості колоній у рідких поживних середовищах утворюють помутніння та осад; їх характер варіює у різних біоварів. Коринебактерії — каталазопозитивні хемоорганотрофи з метаболізмом бродильного типу. Вид *C. diphtheriae* поділяють на чотири біовари: *gravis* (14 сероварів), *mitis* (40 сероварів), *intermedius* (4 серовари) та *belfanti*, що суттєво відрізняються за культуральними та біохімічними властивостями.

**Біохімічні властивості.** Збудник дифтерії вирізняється високою ферментативною активністю. Всі штами *C. diphtheriae* ферментують окиснення глюкози та мальтози до оцтової кислоти, не розкладають сахарозу, лактозу, манніт. Здатність розкласти крохмаль і глікоген специфічна для різних штамів, що використовують для внутрішньовидової диференціації. Дифтерійна паличка не гідролізує сечовину і не утворює індол. Диференційними ознаками, які відрізняють дифтерійну паличку від інших коринебактерій, слугують відсутність здатності ферментувати сахарозу та розкласти сечовину і синтез цистинази, яка розкладає сірковмісні амінокислоти цистин та цистеїн з виділенням сірководню. Серед диференційно-діагностичних біохімічних тестів найбільш часто застосовують здатність розкласти вуглеводи та сечовину. Обов'язковою діагностичною ознакою є тест на крохмаль. За цим показником розрізняють біовари *gravis* (від

лат. *gravis* — важкий, великий; здатний до ферментативного розкладу крохмалю) і *mitis* (від лат. *mitis* — ніжний, легкий; нездатний до ферментації крохмалю).

**Епідеміологія.** Джерелом інфекції при дифтерії слугують хворі або здорові люди-носії токсигенних штамів. Значна частина захворювань виникає внаслідок зараження від носіїв. Останні ведуть активний спосіб життя, складають основну масу населення та мають антитоксичний імунітет (клінічних проявів захворювання немає). Середня тривалість носійства складає біля 50 днів. Найбільшу епідеміологічну загрозу становлять хворі на дифтерію зівка, носа, гортані, які виділяють збудника у зовнішнє середовище разом із повітрям.

Основний механізм передачі аерогенний, а її шлях — повітряно-краплинний; також можливе контактно-побутове (через руки, предмети побуту) та як виняток аліментарне зараження (при потраплянні збудника в молоко, де він швидко розмножується). 90 % захворювань на дифтерію пов'язані з інфікуванням від носіїв. Для дифтерії характерна сезонність: пік інфекції припадає на другу половину вересня, жовтень та листопад.

Збудник дифтерії здатний не втрачати вірулентність поза організмом хазяїна до 5,5 місяців. Наприклад, у краплинах слини, що лишилися на стінках посуду або дитячих іграшках, коринебактерії дифтерії зберігаються до 15 днів. Ці мікроорганізми добре розмножуються в молоці. Неприятливо діють на збудника прямі сонячні промені, висока температура та хімічно активні речовини. Так, *S. diphtheriae* при температурі 100 °С або в 50–60 % алкоголі гине впродовж хвилини, у 10 % розчині перекису водню — через 3 хв. тощо.

**Фактори патогенності.** Основними факторами патогенності збудника дифтерії слугують поверхневі структури ліпідної і білкової природи, а саме:

- корд-фактор разом із К-антигенами і коринеформними мікроковими кислотами мікрокапсули;
- ферменти агресії, адгезії та інвазії (дермонекротоксин, гемолізину, гіалуронідаза, ДНКаза, каталаза, нейрамінідаза, уреазу тощо).

Поверхневі структури сприяють адгезії мікроорганізмів у місці вхідних воріт інфекції, перешкоджають фагоцитозу, справляють токсичну дію на клітини, руйнують мітохондрії. Дія гіалуронідази полягає у підвищенні проникності кровоносних судин, що зумовлює вихід плазми в міжклітинний простір, який призводить до набряку відповідних тканин. Некротоксин викликає некроз клітин у місці локалізації збудника. Нейрамінідаза забезпечує бактерії енергією, стимулюючи їхній ріст та поділ. Основний фактор патогенності — це продукція токсинів певними штамми. Здатністю до токсиноутворення вирізняються інфіковані бета-фагом штами *S. diphtheriae*. Цей фаг відомий як носій «гена *tox*». Останній кодує структуру токсину, синтез якого найбільш інтенсивний на стадії відмирання мікробної популяції. Загалом дифтерійний екзотоксин характеризується термолабільністю, високою токсичністю та імуногенністю.

Нативний токсин складається із двох частин (А і В) і становить поліпептид із молекулярною масою 72000 Д. Він синтезується як єдиний поліпептидний ланцюг

(протоксину), А- і В-фрагменти якого в інтактній молекулі сполучені дисульфідними містками. Протоксин активується під дією протеолітичних ферментів, утворюючи біфункціональну А-В-структуру. Протеоліз розпочинається під дією протеаз, вироблених самою бактерією, супутньою мікрофлорою або організмом хазяїна. Відновлення дисульфідних груп до сульфгідрильних на цьому етапі призводить до завершення фрагментації ланцюга, однак розходження утворених А- і В-фрагментів відбувається лише внаслідок контакту з рецепторами чутливої клітини. У кислому середовищі ендосом (фаголізосом) порушуються дисульфідні зв'язки між компонентами, після чого фрагмент В взаємодіє зі специфічними гангліозидними рецепторами клітини, утворюючи транспортний канал для А-фрагмента. Стійкий до денатурації активований А-фрагмент зумовлює токсичність уражених клітин. Він належить до АДФ-рибозил-трансфераз, які переносять АДФ-рибозу на акцепторні білки-мішені. Дифтерійний гістотоксин викликає АДФ-рибозилування фактора EF-2, необхідного для побудови пептидних ланцюгів на рибосомах еукаріотичних клітин. Блокада функціональної активності ферменту призводить до порушення синтезу білка на стадії елонгації і загибелі клітин унаслідок некрозу.

Отже, механізм дії дифтерійного гістотоксину пов'язаний із блокуванням білкового синтезу передусім в органах та їхніх системах з інтенсивним кровообігом: серцево-судинна та нервова системи, нирки, наднирники. Специфічність дії цього токсину відносна, оскільки він здатний пошкоджувати будь-які клітини внаслідок різних шляхів проникнення:

- через поровий канал шляхом рецепторнозалежного ендцитозу, тобто надходження в ендосоми антигенів унаслідок зв'язування з поверхневими мембранними рецепторами;
- шляхом піноцитозу, тобто енергозалежного проникнення антигенів через фрагменти цитоплазматичної мембрани всередину вакуолей або піносом.

Бактеріюцини (коріцини) дифтерійної палички мають вузький спектр активності; їх утворюють як токсигенні, так і нетоксигенні штами. Гени, що кодують їхній синтез, від однієї до іншої бактеріальної клітини транспортують плазміди.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Первинним патогенним фактором при дифтерії слугує гістотоксин. Він здатний, особливо за високих концентрацій, безпосередньо вражати будь-які клітини, але найбільш часто діє на клітини-мішені: міокардіоцити, нейрони, лейкоцити, ендотеліоцити, тромбоцити. Дія токсину зумовлює: 1) місцеві запальні зміни; 2) стеноз дихальних шляхів; 3) генералізовані реакції з розвитком лихоманково-інтоксикаційного синдрому та інфекційно-токсичного шоку; 4) ураження органів-мішеней: серця, нервів, наднирників і нирок.

Вхідними воротами інфекції слугують слизові оболонки ротоглотки, носа, гортані, трахеї, слизові оболонки очей або статевих органів, пошкоджені шкіряні покриви. Найчастіше трапляється дифтерія ротоглотки (90–95 %) з інкубаційним періодом від 2 до 10 діб (рис. 12.20). Початковим етапом інфекційного процесу є

адгезія, коли температура тіла підвищується до  $+38-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Дифтерія належить до токсинемічних інфекцій, при яких збудник залишається у місці вхідних воріт, а всі основні клінічні прояви зумовлені дією бактеріального токсину.



Рис. 12.20. Локалізована дифтерія зів

*Токсинемія* (від токсин та грец. *хайма* — кров) — патогенний стан організму хазяїна, коли екзотоксин циркулює в кровоносній системі і потрапляє всередину клітин-мішеней, а сам збудник у ній відсутній (наприклад, дифтерія, правець, газова анаеробна інфекція, ботулізм тощо).

Дифтерійний гістотоксин діє місцево на оточуючі клітини, а також надходить у кров, що призводить до виникнення токсинемії. За наявності антитоксичного імунітету процес може обмежитися легкою формою захворювання або спричинити безсимптомне носійство.

Місцева запальна реакція у місці введення супроводжується відтоком і виходом фібриногену із судинного русла у прилеглі тканини і перетворенням його у фібрин під дією тромбокінази, яка вивільняється при некрозі епітеліальних клітин. Це спричиняє утворення нальоту білого кольору із сірим або жовтим відтінком (фібринозна плівка), який складається з дифтерійних бактерій.

Тип фібринозного запалення (дифтерійне або крупозне) залежить від будови слизових оболонок. Наприклад, *крупозне запалення* розвивається в одношаровому циліндричному епітелії дихальних шляхів (гортань, трахея, бронхи). При цьому фібринозна плівка розташована поверхнево і легко відділяється від прилеглих тканин при механічному втручанні. *Дифтерійне запалення* вражає слизові оболонки з багатшаровим плоским епітелієм (ротоглотка, надгортанник, голосові зв'язки, покрити носової порожнини), всі клітини якого міцно зв'язані між собою та сполучнотканинною основою. В останньому випадку фібринозна плівка щільно прилягає до тканини і механічно не видаляється. При поширенні процесу із ротоглотки вниз, уздовж дихальних шляхів (так званий низхідний

круп), запалення послідовно захоплює слизові трахеї та бронхів, що призводить до розвитку асфіксії (тяжкий розлад дихання, нервової діяльності і кровообігу). При стенозі (звуження трубчатого органу або його зовнішнього отвору) гортані важливу роль відіграють набряк слизової оболонки і спазм мускулатури.

У важких випадках запальна реакція організму набуває генералізованого характеру і супроводжується лихоманково-інтоксикаційним синдромом внаслідок активації системи комплементу, продукції інтерферону, реагентів гострої фази (С-реактивний білок; IL-1 тощо) та підвищенням проникності клітинних мембран.

При одночасному первинному ураженні двох і більше органів діагностують комбіновані форми дифтерії. Зокрема, гіпертоксична форма може призвести до смерті протягом перших діб захворювання (рис. 12.21). Вона супроводжується вираженими синдромами інтоксикації, в тому числі гіпертермією та втратою свідомості.



Рис. 12.21. «Бичача шия» при гіпертоксичній формі дифтерії

**Антигенна структура.** У *C. diphtheriae* виділяють О- та К-антигени. Ліпідні та полісахаридні термостабільні фракції О-антигену переважно представлені міжвидовими антигенами, а поверхневі термолабільні імуногенні К-антигени мають видову специфічність. За допомогою анти-К-сироваток штами дифтерійних бактерій класифікують як ряд (біля 60) сероварів. Найбільш складний в антигенному відношенні біовар *mitis* налічує 40 сероварів; біовар *gravis* складається із 14 сероварів, *intermedius* — 4. Єдина схема серотипування *C. diphtheriae* не розроблена. У вітчизняній практиці для визначення серовару використовують розгорнуту реакцію аглютинації з типовими неадсорбованими дифтерійними аглютинувальними сироватками.

**Імунітет.** Імунна відповідь спрямована на елімінацію самих бактерій та нейтралізацію дифтерійного токсину. Головну захисну роль відіграє гуморальна

іmunна відповідь. На першому етапі захисної реакції організму дія імуноглобулінів реалізується через опсонізацію, внаслідок чого посилюється процес поглинання коринебактерій фагоцитами, активується системи комплементу, утворюються циркулюючі іmunні комплекси (ЦІК). Висока біологічна активність ЦІК зумовлена властивістю їхніх складових (різних антитіл) нейтралізувати дифтерійний екзотоксин. Важливе значення мають секреторні імуноглобуліни ізотопу А, які перешкоджають колонізації слизових оболонок коринебактеріями.

Після захворювання формується довготривалий напружений гуморальний антитоксичний іmunітет, який не перешкоджає носійству токсигенних штамів *C. diphtheriae*. Його напруженість обумовлена високим рівнем антитоксину у сироватці крові та визначається за реакцією Шика (нейтралізація токсину антитоксином). При введенні дифтерійного токсину в передпліччя за відсутності антитоксину розвиваються почервоніння та набряк шкіри, а за наявності останнього в крові ці симптоми відсутні. Для одержання анатоксину нагрівають до +40 °С дифтерійний токсин, отриманий від різних варіантів («Массачусетс», «Торонто» та ін.) штаму PW-8.

Особливість носійства полягає в тому, що ця форма дифтерійної інфекції виникає, коли організм іmunний стосовно дифтерійного токсину, однак його іmunітет до антигенів коринебактерій недостатній або відсутній. Частіше всього носійство формується внаслідок хронічної форми захворювання, причому антитіла не проявляють протективних властивостей.

**Принципи діагностики.** Основою мікробіологічної діагностики є бактеріологічний метод — виділення чистої культури *C. diphtheriae* та її ідентифікація на основі з'ясування морфологічних, культуральних, біохімічних і токсигенних властивостей. Матеріалом дослідження слугують дифтерійні плівки, слиз із носоглотки чи виділення з уражених покривів шкіри. При бактеріоскопічному дослідженні забарвлення за Нейсером дає змогу виявити характерні зерна волютину та відрізнити дифтерійну паличку від псевдодифтерійної *C. pseudodiphtheriticum* (syn. *C. hofmannii*), яка часто мешкає у носоглотці.

Для виділення культури використовують селективні середовища з телуритом (наприклад, Клауберга II чи Маклеода, Лефлера), оскільки псевдодифтерійна паличка, на відміну від дифтерійної, телур не відновлює. Визначення токсигенності здійснюють *in vivo* та *in vitro*.

Визначення *in vivo* проводять підшкірним чи внутрішньошкірним введенням 0,5–1,0 мл бактеріальної культури мурчакам. За 24 год. до зараження контрольну тварину іmunізують дифтерійним антитоксином. Якщо результат позитивний, неіmunізовані тварини гинуть упродовж 3–5 діб.

Здатність до утворення токсину можна визначити зараженням *in vitro* курячих ембріонів чи культур клітин із реєстрацією наступного цитопатичного ефекту. Найчастіше використовують тест імунодифузії Ілека. На середовища зі зниженим вмістом Fe<sup>2+</sup> паралельними штрихами висівають досліджуваний ізолят разом з еталонними токсигенним і нетоксигенним штамми. На колонії,

що вирости, накладають смужку фільтрувального паперу, насиченого дифтерійним антитоксином. Утворений токсин та антитоксин дифундують в агар; у місцях їхніх контактів утворюються лінії преципітації («вуса» чи «стріли»). Також застосовують твердофазний ІФА з використанням мічених пероксидазою антитоксинів, а для виявлення «гену *tox*» у бактеріальній хромосомі — ПЛР-і ДНК-зонди.

Для прискореного виявлення дифтерійного токсину в бактеріальних культурах або рідинах (сироватка крові) застосовують:

- реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) з антигільним еритроцитарним діагностикумом;
- реакцію нейтралізації антитіл (про наявність токсину дізнаються за ефектом попередження гемаглютинації);
- РІФ (радіоімунний аналіз);
- ІФА (імуоферментний аналіз);
- ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція).

**Лікування та профілактика.** Під час лікування дифтерії як токсинемічної інфекції найважливіше нейтралізувати дію гістотоксину специфічною протидифтерійною конячою очищеною сироваткою. Препарат отримують шляхом гіперімунізації коней дифтерійним анатоксином. Таку імунізацію терміново застосовують при підозрі на дифтерію. Необхідно дотримуватись оптимального режиму введення, бо антитоксин здатний нейтралізувати лише ще не зв'язаний з тканинами токсин у крові й лімфі. Для профілактики розвитку анафілактичного шоку препарат вводять малими дозами впродовж перших трьох діб захворювання за методом українського мікробіолога та імунолога Олександра Михайловича Безредка (1870–1940). Особливий протидифтерійний імуноглобулін людини застосовують для внутрішньосудинного введення. Оскільки введення антиоксину не пригнічує розмноження коринібактерій у місці вхідних воріт інфекції, одночасно з введенням сироватки хворим необхідно обов'язково призначати антибіотики (аміноглікозиди, цефалоспорини тощо).

Для імунопрофілактики застосовують дифтерійний анатоксин. Це токсин, позбавлений отруйних властивостей зі збереженою імуногенністю внаслідок обробки 0,4% розчином формаліну та витриманням у термостаті при температурі +40 °С протягом 30 діб. Очищений і концентрований препарат належить до асоційованих вакцин: адсорбованих кашлюково-дифтерійно-правцевої вакцини (АКДП) та дифтерійно-правцевого анатоксину (АДП-анатоксин). Базисний імунітет створюється у дітей внаслідок щеплень за календарем антигенно повноцінними препаратами. Дифтерія належить до групи контрольованих захворювань, однак лише 95% імунізація населення гарантує ефективність вакцинації. У щеплених осіб захворювання виникає дуже рідко і, як правило, протікає в легкій формі. Неспецифічну профілактику проводять, щоб обмежити поширення дифтерії при епідемічних спалахах шляхом ізоляції хворих і бактеріоносіїв.

## Збудники холери

**Таксономічне положення.** Збудники холери *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* та *V. vulnificus* (холерні вібріони) належать до родини *Vibrionaceae*, порядку *Vibrionales*, класу *Gammaproteobacteriata* відділу *Proteobacteria*. Під *Vibrio* складається зі 115 видів.

Найбільше медичне значення має *V. cholerae*. Викликати захворювання на холеру здатні вібріони із серогруп 01 і 0139 (Бенгал). Вібріони серогрупи 01 поділяють на біовари *V. cholerae cholerae* (класичний) та *V. cholerae* El Tor. У класичному біоварі виділяють серовари Inaba, Ogawa, Nikojima.

**Визначення.** Холера — особливо небезпечне конвенційне захворювання з фекально-оральним механізмом передачі збудника. Викликає гострий гастроентерит зі значним зневодненням організму хазяїна.

**Історична довідка.** Холера (від грец. *хале* — жовч і *рео* — течу) відома з давніх часів. Збудника холери *Vibrio cholerae* відкрив італійський анатом Філіпо Пачіні (1812–1883) у 1853 р. У Російській імперії його вперше дослідив лікар Едуард Хомич Недзвецький (1821–1890) у 1872 р. Роберт Кох у 1883 р. детально вивчив, описав і виділив у чистій культурі збудника захворювання. Високопатогенного біовара Ель-Тор (*V. cholerae* El Tor) виділив із трупа паломника на карантинній станції міста Ель-Тор (Синайський півострів) німецький фізіолог і бактеріолог Еміль Готшліх у 1905 р. В Україні епідемії холери вивчав український лікар-патолог Іван Миколайович Рейпольський (1789–1863).

Тривалий час осередком холери був тільки півострів Індостан. З початку XIX ст. в результаті інтенсифікації торговельно-транспортних зв'язків холера почала поширюватись у світі. За 108 років, з 1817 по 1926 р., відбулося шість світових пандемій холери.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Грамнегативний вібріон має розміри  $1,4 \div 5,0 \times 0,3 \div 1,3$  мкм і рухається за допомогою полярно розташованих одного чи кількох джгутиків (рис. 12.22). Вібріони добре забарвлюються аніліновими барвниками; звичайно використовують водний розчин фуксину або карболовий фуксин Циля (рис. 12.23).

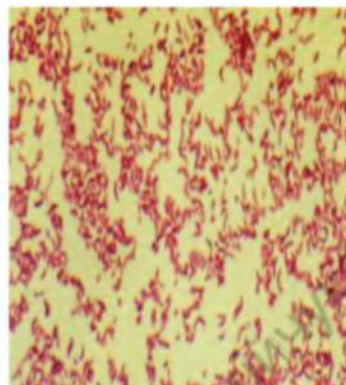
Ступінь рухливості бактерій, дуже високий і є важливою видовою діагностичною ознакою, визначають методом висячої або роздавленої краплі.

Під дією пеніциліну холерні вібріони можуть набувати L-форми. Зовні бактерії вкриті оболонкою, утвореною виростом зовнішнього шару клітинної стінки. Холерний вібріон — аероб — здатний до факультативного анаеробного існування з бродильним метаболізмом.

Температурний оптимум для більшості штамів становить  $+37$  °C, деяких морських — близько  $+25$  °C, а оптимум рН — 7,6–8,0. Ці бактерії здатні до росту на середовищах, які містять до 2–3 % NaCl. При рості на твердих середовищах збудник утворює невеликі круглі дископодібні прозорі S-колонії з рівними краями. Ці колонії проти світла мають блакитне забарвлення, на відміну від каламутно-білих колоній ентеробактерій (рис. 12.24).



**Рис. 12.22.** Зовнішній вигляд холерного вібріона під електронним мікроскопом.  
Збільшення  $\times 5000$



**Рис. 12.23.** Мазок культури *V. cholerae cholerae*.  
Збільшення  $\times 1150$

Культури з віком стають грубішими та набувають жовтувато-коричневого відтінку. На агарі з тіосульфатом, цитратом, солями жовчних кислот (TCBS-агар) *V. cholerae* розкладає сахарозу й утворює жовті колонії або нерівні каламутні R-колонії (рис. 12.25). Останні мають щільну консистенцію та зморшкуватий центр; при цьому бактерії не чутливі до бактеріофагів, антибіотиків і не аглютинуються O-антисироватками.



**Рис. 12.24.** S-форми колоній холерних вібріонів під світловим мікроскопом.  
Збільшення  $\times 13$



**Рис. 12.25.** R-форми колоній холерних вібріонів.  
Збільшення  $\times 13$

Через 48–72 год. після посіву уколом в желатину на поверхні середовища виникає лійкоподібне розрідження, у верхній частині якого міститься пухирець повітря. З часом розрідження збільшується, а порожнина пухирця заповнюється білою масою вібріонів.

Ріст культури у рідких середовищах супроводжується помутнінням та утворенням нижньої блакитної плівки. Краї останньої підняті вздовж стінок пробірки;

при струшуванні плівка легко порушується та осідає на дно. Пептонна вода з додаванням 0,5–1,0 % NaCl — найкраще середовище накопичення збудника холери. У 1 %-вій пептонній воді (рН = 8,8–9,0) культура швидко утворює ніжну блакитну плівку та викликає помутніння середовища.

**Біохімічні властивості.** Вібріони зброджують до органічних кислот різноманітні вуглеводи: глюкозу, сахарозу, мальтозу, манніт, лактозу, глікоген, крохмаль тощо. Ферментація так званої тріади Хейберга (манози, сахарози та арабінози) має діагностичне значення; за її особливостями виділено 6 груп вібріонів. До першої групи належать вібріони — збудники холери, які розкладають лише манозу та сахарозу. Вони мають плазмокоагулюючу та фібринолітичну активність, а також розріджують желатину, гідролізують казеїн, розкладають білки до аміаку та індолу, не утворюють  $H_2S$ . Вібріони з інших груп холери не викликають.

**Епідеміологія.** Холера характеризується токсичним ураженням тонкого кишечника, порушенням водно-сольового балансу і високою летальністю. Джерело збудника — людина, яка хворіє типовою чи стертою формою холери, рідше особа одразу після перенесеного захворювання — реконвалісцент (від лат. *convalesco* — приходжу до здорового стану). Природна сприйнятливість людей до холери висока. Механізм передачі збудника — фекально-оральний, шляхи його реалізації — найчастіше водний, рідше — харчовий і контактано-побутовий. Певну роль у поширенні холери відіграють мухи, які механічно переносять збудників із випорожнень на харчові продукти. Епідемічні спалахи в помітних широтах, як правило, виникають в теплу пору року.

Загалом різні види родини *Vibrionaceae* різноманітні за екологічними особливостями, зокрема колом хазяїв. Вони мешкають у ґрунтах, поверхневих шарах прісних і солоних водойм, стічних водах, усередині організмів водних рослин і тварин. Холерний вібріон малостійкий до факторів зовнішнього середовища і погано переносить інсоляцію, висушування та конкуренцію інших представників мікрофлори. Наявність збудника у воді зумовлена його надходженням із виділеннями хворих та носіїв. Після ізоляції останніх вібріони у водотоках спонтанно зникають через кілька діб, у стоячих водоймах — 2–3 тижнів, у вигрібних ямах — 3–4 місяців. Збудник тривало зберігається у добре зволжених продуктах з показниками рН > 7, а також на забруднених випорожненнями хворого одязі та постільній білизні. Бактерії біотипу Ель-Тор більш стійкі до впливів зовнішнього середовища. Усі вібріони дуже чутливі до дії дезінфектантів, особливо в кислих середовищах. В організмі людини значна частина вібріонів гине під дією кислого середовища шлунка, і лише невелика частина досягає місця колонізації — тонкого кишечника.

**Фактори патогенності.** У певних штамів вібріонів визначено різні комбінації факторів патогенності. Основний з них — це здатність до утворення екзо- та ендотоксинів. Здатність швидко колонізувати епітелій кишечника обумовлюють пілі адгезії; зокрема, фермент *муциназа* розріджує слиз та полегшує приєднання до поверхні епітелію, а *нейрамінідаза* забезпечує взаємодію з мікрроворсинками.

Лужний секрет епітеліальних клітин — ідеальне середовище для розмноження збудника.

**Ендотоксин** — це термостабільний ЛПС, що за структурою та активністю нагадує токсини інших грамнегативних бактерій. Він проявляє імуногенні властивості, індукуючи синтез вібриоцидних антитіл.

**Екзотоксин (холероген)** — термолабільний білок, молекула якого включає компоненти А та В. Компонент В взаємодіє з рецепторами епітелію тонкої кишки, полегшуючи проникнення компонента А всередину клітин. Компонент А утворений субодинаціями А1 та А2; остання зв'язує обидва компоненти. Субодинація А1 (активний центр) активує аденілатциклазу, призводячи до збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ, виходу води та електролітів із клітин у просвіт кишечника. Токсин специфічно діє лише на епітеліальні клітини кишечника.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Збудники холери проникають в організм людини через рот з інфікованою їжею або водою. Подоланню шлункового бар'єра сприяють захворювання ШКТ з пониженою кислотністю. В тонкому кишечнику холерні вібріони прикріплюються до поверхні ентероцитів та інтенсивно розмножуються. Гіперсекреція ентероцитами солей і води внаслідок профузної діареї та посиленої перистальтики в просвіт кишечника у дуже великих кількостях спричинює дегідратацію організму хазяїна. Таким чином, розвиваються:

- позаклітинна ізотонічна дегідратація (зменшення кількості води в організмі);
- згущення крові;
- порушення гемодинаміки (рух крові);
- порушення функцій нирок;
- судоми;
- тканинна гіпоксія;
- метаболічний ацидоз (зниження рН крові).

У значного числа інфікованих осіб захворювання минає безсимптомно. При клінічно виражених випадках тривалість інкубаційного періоду становить у середньому 2–3 доби. Згодом розвиваються загальне нездужання, болі у животі, блювота, діарея (від грец. *diarrhon* — витікання). Залежно від ступеня інтоксикації симптоматика може мати характер гастроентериту (запалення слизових шлунка та тонкої кишки) чи ентериту (запалення слизової тонкої кишки).

У важких випадках у хворих можуть розвиватися:

- афонія (відсутність звучності голосу, тобто можливість тільки шепотіти) внаслідок порушення електролітного балансу;
- артеріальна гіпотензія (зниження гідростатичного тиску в судинах або порожнистих органах);
- серцева недостатність;
- порушення свідомості;
- зниження температури тіла нижче +36 °С;

- холерний алгід (від лат. *algidus* — холодний) — зневоднення з втратою понад 10 % маси тіла хазяїна (рис. 12.26). За неефективного лікування летальність серед хворих при розвиненому алгіді сягає до 60 %.



**Рис. 12.26.** Холерний алгід. Живіт хворого втягнутий і з постійною складкою

Інші патогенні для людини види роду *Vibrio* — *V. parahaemolyticus* та *V. vulnificus* — також мають важливе медичне значення.

*V. parahaemolyticus* — збудник гострих діарей переважно у населення Японії (вперше встановлений у 1953 р.), а також (поодинокі випадки) США. Цей вібрион поширений в усіх морських водах із концентрацією NaCl до 8,1 %. Основні джерела інфекції — страви із сирих морських продуктів (суші тощо). Цей вібрион синтезує ентеротоксин (гемолізін), який і викликає захворювання.

*V. vulnificus* належить до мікробних ценозів опріснених вод річкових океанічних гирл (солоність близько 1 %) помірних і теплих регіонів. Вібриони накопичуються у внутрішніх органах фільтраторів — двостулкових молюсків (мідії, устриці, гребінці тощо). Збудник викликає септицемії, які проявляються у формі враження шкіряних покривів і гнійних виразок. Септицемії розвиваються внаслідок вживання сирих молюсків у їжу. До них надто чутливі люди з порушеннями імунної системи, захворюваннями печінки, нирок і цукровим діабетом. Смертність при цій формі захворювання досягає 50 %. Гнійні виразки виникають внаслідок потрапляння бактерій до відкритих ран при контакті з морською водою; можуть спричинювати важкі форми целюлітів та міозитів.

**Антигенна структура.** У холерних вібрионів знайдено термостабільні (О-АГ) та термолабільні (Н-АГ) антигени. Серед О-АГ виділяють 150 структурних серогруп; збудники холери належать до 01 групи, на відміну від холероподібних та

парахолерних вібріонів. Тому, при обстеженні на холеру, обов'язково проводять типування O1-антисироваткою. Термостабільний O-АГ O1 групи неоднорідний; він включає А, В та С-компоненти, різні комбінації яких відповідають сероварам Огава (АВ), Інаба (АС) та Гікоджима (Хікоджима) (АВС). Ці властивості використовують як маркер, диференціюючи вогнища захворювання. Зокрема, R-форми втрачають O-антиген, а слизові M-форми зі зміненою структурою O-АГ не аглютинуються стандартними O-антисироватками, тож для їхньої ідентифікації використовують OR-антисироватки. H-АГ спільні для багатьох бактерій; відтак їх розділяють на А та В групи. До групи А належать холерні вібріони; групи В — форми, біохімічно відмінні від холерних.

**Імунітет.** При холері розвивається гуморально-клітинний імунітет. Гуморальна імунна відповідь характеризується появою антитоксичних до холерогену та антибактеріальних імуноглобулінів. Суттєву роль відіграють секреторні імуноглобуліни (sIgA), які запобігають адгезії вібріона. При одужанні виникає напружений недовготривалий імунітет.

**Принципи діагностики.** Матеріалом для мікробіологічної діагностики слугують проби випорожнень (блювотні маси, жовч) хворих та носіїв, об'єкти навколишнього середовища (води, гідробіонти, змиви, харчові продукти, білизна). При цьому необхідно дотримуватися таких правил:

- 1) матеріал слід доставити до лабораторії не пізніше, ніж через 2 год. після забору матеріалу в герметично закритій тарі. При неможливості термінової доставки зразки поміщають в селективні середовища (1 % пептонна вода з рН = 8,2–8,6);
- 2) ємності для матеріалу не слід знезаражувати хімічними речовинами, оскільки збудник чутливий навіть до їх слідових кількостей;
- 3) посів здійснюють у рідкі поживні середовища збагачення, лужний МПА, елективні та диференційно-діагностичні середовища. Морфологічні особливості колоній вивчають на первинному середовищі накопичення; згодом культуру пересівають на інше середовище накопичення, що збільшує ймовірність виділення чистої культури;
- 4) визначають морфологічні, біохімічні особливості та антигенну структуру за допомогою аглютинуючих O- та OR-антисироваток.

Для експрес-діагностики використовують реакцію імунофлюоресценції (РІФ) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Бактеріоскопічний метод наразі не застосовують.

**Лікування та профілактика.** Основою лікування є патогенетична терапія, яка полягає в оновленні і стабілізації водно-електролітної рівноваги в організмі. Відновлення рідини проводять введенням ізотонічних апірогенних сольових розчинів, а також плазмозамінних рідин. Антибактеріальну терапію проводять препаратами тетрациклінового ряду (левоміцетин, фуразолідон, норфлксацин, доксициклін, рифампіцин тощо). Застосування антибіотиків не відіграє вирішальної ролі, але підвищує ефективність водно-сольової терапії.

Профілактика холери включає організацію санітарно-гігієнічних заходів. Її основу становлять дії, спрямовані на порушення шляхів фекально-орального механізму передачі інфекції. Необхідне дотримання санітарно-гігієнічних норм на підприємствах харчової, молочної промисловості. Для специфічної імунопрофілактики розроблена вакцина — комплексний препарат, що складається із холероген-анатоксину (70 %) і хімічного О-антигену (30 %) обох біоварів і сероварів, Огава та Інаба. Щеплення забезпечує вироблення вібриоцидних антитіл та антитоксинів з високими титрами. Вакцинацію населення здійснюють за наявності відповідних епідеміологічних показників за місяць до очікуваної епідемії.

### Збудники ешеріхіозів

**Таксономічне положення.** Збудник ешеріхіозів — *Escherichia coli* (кишкова паличка) належить до роду *Escherichia*, родини *Enterobacteriaceae*, порядку *Enterobacteriales*, класу *Gammaproteobacteria* та відділу *Proteobacteria*. До цього роду належить ще 6 видів: *E. adecarboxylata*, *E. albertii*, *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris*. Родина *Enterobacteriaceae* об'єднує понад 20 родів, значна частина представників яких належить до патогенних й умовно-патогенних бактерій. Види родини мають високий ступінь гетерогенності: відсоток ГЦ-пар в ДНК варіює від 38–42 % (види родів *Proteus*, *Providencia*) до 52–60 % (*Enterobacter*, *Klebsiella*), із середніми значеннями (50–53 % ГЦ-пар) у *Escherichia*, *Salmonella* і *Shigella*.

**Визначення.** Ешеріхіози (колі-інфекція, коли-ентерит) — група бактеріальних антропонозних інфекційних захворювань, викликаних патогенними (діареєгенними) штамми кишкової палички. Перебіг захворювань супроводжується проявами загальної інтоксикації, ураженням ШКТ з розвитком гастроентериту або ентероколіту, рідше — як генералізована форма з позакишковими проявами.

**Історична довідка.** Збудник відкритий австрійським вченим Теодором Ешеріхом (1857–1911) у 1885 р. Він виділив його з кишечника дітей і назвав *Bacterium coli commune*, а також висловив припущення про її роль як збудника дитячих діарей. У 1919 р. італійський мікробіолог Абдо Кастелані (1877–1971) та англійський лікар Альберт Чалмерс (1870–1920) встановили рід *Escherichia* (названий в честь Т. Ешеріха), до якого зарахували кишкову паличку. Як показали дослідження російського вченого Леопольда Генриховича Перетца (1891–1962), кишкової паличці властиві антагоністична та ферментативна активність, що сприяють сталості внутрішнього середовища (гомеостазу) ШКТ. Зокрема, *E. coli* перешкоджає заселенню іншої умовно-патогенної мікрофлори та розвитку кишкового дисбіозу.

За певних обставин *E. coli* поселяється в організмі хазяїна поза кишечником і викликає вогнищеві та генералізовані форми інфекції (так звані коли-сепсис). Здатність кишкової палички викликати патологічні процеси, зокрема ураження ШКТ, довів російський епідеміолог Георгій Норбертович Габричев-

ський (1860–1907) у 1894 р. Він експериментально виявив токсинутворення у кишкової палички, чим підтвердив її етіологічну роль у патології кишечника. У 1922–1929 рр. біохімік А. Адам дослідив патогенні штами збудника та з'ясував його етіологічну роль у патології кишкових захворювань. У 1927 р. російська вчена-педіатр Олександра Іванівна Доброхотова (1884–1958) внаслідок самозараження виявила, що деякі штами кишкової палички викликають виражений токсикоз. Основи сучасної мікробіологічної класифікації ешеріхій за їх антигенною структурою у 1942–1945 рр. створив німецький та данський бактеріолог Фріц Кауфман (1899–1978).

Морфологічні та культуральні властивості. Бактерії *E. coli* — прямі грам-негативні рухомі палички розмірами  $0,4 \times 0,6 \times 2,0 \div 0,8$  мкм, які не утворюють спор (рис. 12.27).

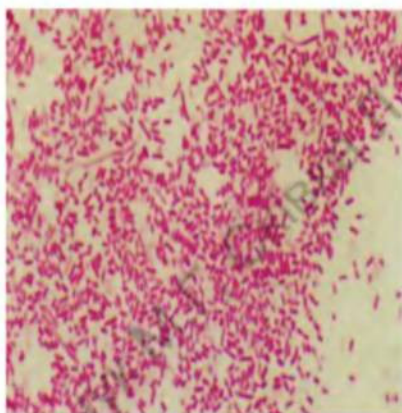


Рис. 12.27. Мікрофотографія мазка культури *E. coli*.  
Збільшення  $\times 1150$

Для деяких штамів, переважно виділених із клінічних зразків, характерна мікрокапсула, побудована із сіалової кислоти. Умовами оптимального росту *E. coli* є: температура  $+37$  °C; рН = 7,2–7,5; наявність вільного кисню. На щільних середовищах ці бактерії утворюють S- і R- форми колоній. Ростучи, колонії спричиняють дифузне помутніння й осад у рідких середовищах; інколи формують поверхневу плівку чи пристінкове кільце. Більшість збудників ешеріхіозів росте на простих поживних середовищах, але деякі мають специфічні вимоги до культивування. Середовище Ендо є диференційно-діагностичним для *E. coli*.

Забарвлення диференційно-діагностичних середовищ і колоній кишкової палички на них завжди однакове. На агарі Ендо лактозо-позитивні ешеріхії утворюють фуксиново-червоні колонії з металевим блиском (рис. 12.28); лактозо-негативні — блідо-рожеві чи знебарвлені колонії з темною серединою. На середовищі Левіна утворюються зазвичай темно-сині колонії з металевим блиском (рис. 12.29), за винятком знебарвлених лактозо-негативних.

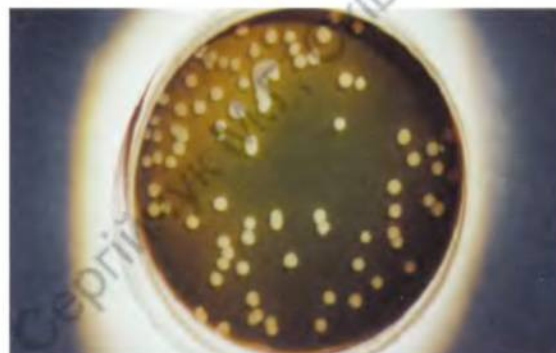


**Рис. 12.28.** Колонії *Escherichia coli* на середовищі Ендо, натуральний розмір



**Рис. 12.29.** Колонії лактозо-позитивних штамів *Escherichia coli* на середовищі Левіна. Збільшення  $\times 3$

На середовищі Плоскирьова — відповідно червоні з жовтим відтінком чи знебарвлені (рис. 12.30). На кров'яному агарі (КА) можуть давати повний гемоліз.



**Рис. 12.30.** Колонії лактозо-негативних штамів *Escherichia coli* на середовищі Плоскирьова в натуральну величину

**Біохімічні властивості.** Штами кишкової палички за здатністю до ферментації лактози поділяють на лактозо-негативні та лактозо-позитивні. Ключові біохімічні тести для диференційної діагностики під час проведення бактеріологічного дослідження:

- утворення кислоти і газу при ферментації вуглеводів (глюкози, маніту, лактози, арабінози);
- нездатність продукувати сірководень;
- ферментація азотовмісних сполук (білки, амінокислоти тощо) з виділенням індолу та сечовини;
- відновлення нітратів до нітритів.

**Епідеміологія.** *Escherichia coli* (кишкова паличка) — фоновий вид нормофлори кишечника людини, інших ссавців, птахів, рептилій, риб. З випорожненнями вона потрапляє у навколишнє середовище, тому її використовують як санітарно-показовий мікроорганізм, наявність якого свідчить про забруднення води фекаліями (колі-титр, коли-індекс). У воді та ґрунті ешеріхії виживають упродовж кількох тижнів до 3–4 місяців. Так само, як інші ентеробактерії, вони високочутливі до дезінфікуючих розчинів та підвищених температур (наприклад, при +60 °С, паличка гине за 15 хв.).

Основним джерелом інфекції стають особи зі стертою формою захворювання, значно меншу роль відіграють хворі з гострими формами інфекції, реконвалесценти та бактеріоносії. Механізм передачі — фекально-оральний — реалізується переважно аліментарним шляхом (з продуктами харчування) і рідше контактно-побутовим. Сприйнятливість до захворювання досить висока; високовірулентні штами спричинюють маніфестні форми захворювання, низьковірулентні — носійство.

Окрім класичних патогенних форм, у наш час зростає роль умовно-патогенних бактерій, які часто викликають опортуністичні інфекції. Розрізняють умовно-патогенні та діареєгенні штами ешеріхій.

Умовно-патогенні *E. coli* здатні викликати ендогенні гнійно-запальні процеси різної локалізації, тобто парентеральні ешеріхіози. Останні проявляються у вигляді сепсисів, нагноєння ран, вторинних пневмоній, інфекцій сечостатевого шляху тощо; часто виникають на фоні імунодефіциту.

Штами *E. coli* (серогрупи O2, O6, O9), які спричинюють захворювання нирок та сечовивідних шляхів, за допомогою специфічного O-антигену здійснюють адгезію до сечового міхура. Зокрема штами, які викликають інфекції верхніх відділів сечовидільних шляхів (пієлонефрит), мають особливі P-фімбрії з антигенними властивостями та сприяють адгезії до епітелію збиральних каналців нирок. Деякі серогрупи проявляють гемолітичну активність через наявність Hly-плазмід.

Під час проходження через пологові шляхи плід може заразитись особливим штамом *E. coli*, який має антифагоцитарну мікрокапсулу. Цей штам викликає близько 80% випадків неонатальних менінгітів. За рахунок включення R-плазмід умовно-патогенні штами можуть ставати полірезистентними до антибіотиків збудниками ВЛІ (внутрішньо-лікарняні інфекції).

**Фактори патогенності.** Кілька факторів патогенності в різних комбінаціях наявні у певних видів штамів ешеріхій. Усі ешеріхії містять ЛПС *ендотоксин*, який вивільняється після руйнування мікробних клітин, визначає антигенну специфічність та викликає розвиток ендотоксикозу. Деякі представники продукують білкові *екзотоксини* з цитотоксичним та ентеротоксичним ефектами. Токсичні властивості зумовлені термолабільним і термостабільним *ентеротоксинами*. Термолабільний токсин стимулює вихід розчинів солей з епітеліальних клітин у просвіт кишечника, зумовлюючи розвиток діареї, а термостабільний

руйнує самі епітеліальні клітини. *Антифагоцитарну активність* забезпечують капсула, ферменти супероксиддисмутаза та аденілатциклаза, поверхневі білки й антигени. Початкові етапи інфекційного процесу опосередковані поверхневими структурами, що забезпечують взаємодію з епітелієм — факторами інвазивності (джгутики, інтергрини) та адгезії (мікрворсинки, поверхневі білки, зокрема аглютиніни).

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Ешеріхіоз (або кишкова колі-інфекція) — гостра кишкова інфекція (ГКІ), яку викликають різноманітні патогенні (діареєгенні) штами кишкових паличок. Інкубаційний період триває від кількох годин до 4 діб. Починається захворювання гостро, з появи загальних симптомів інтоксикації та діарейного синдрому різного ступеня важкості. Діареєгенні штами *E. coli* поділені на п'ять категорій на основі наявності факторів патогенності, клінічних проявів та складу O-серогруп:

- 1) ентеротоксигенні кишкові палички (ЕТКП);
- 2) ентероінвазивні кишкові палички (ЕІКП);
- 3) ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП);
- 4) ентерогеморагічні кишкові палички (ЕГКП);
- 5) ентероагрегативні (ентероадгезивні) кишкові палички (ЕАГКП).

*Ентеротоксигенні кишкові палички* продукують ентеротоксини і фактор колонізації, за допомогою якого здійснюється їх прикріплення до тонкого кишечника без його пошкодження і колонізація на поверхні останнього. Вони викликають холероподібні захворювання дітей і дорослих. До ЕТКП належить 17 серогруп, зокрема серовари O6: H16, O8: H9, O78: H11.

Патогенність зумовлена термолабільним і термостабільним ентеротоксинами. Розмноження ЕТКП супроводжуються масивним викидом ентеротоксинів, які спричинюють водяну діарею. Мінімальна доза ентеротоксигенних кишкових паличок, необхідна для зараження, становить  $10^8$ – $10^{10}$  мікробних клітин.

*Ентероінвазивні кишкові палички* викликають дизентерієподібні захворювання переважно дітей. Ці штами вражають епітелій стінки товстого кишечника, розмножуючись у його клітинах. ЕІКП викликають запальні реакції та утворення ерозій стінок, що призводить до розвитку водяної діареї з кров'яними виділеннями. Ураження епітелію сприяє посиленому всмоктуванню ендотоксинів у кров та продукції поліморфно-ядерних лейкоцитів. Мінімальна доза ЕІКП, необхідна для зараження, становить  $5 \times 10^5$  мікробних клітин. Відомо 9 серогруп ЕІКП, зокрема O124, O144, O152.

*Ентеропатогенні кишкові палички* викликають колі-ентерити у немовлят та дітей раннього віку (до 3 років). Захворювання передається в основному контактно-побутовим шляхом, часто протікає як ВЛІ у відділеннях для новонароджених. Бактерії здатні розмножуватися на поверхні та всередині клітин епітелію тонкого кишечника з руйнуванням мікрворсинок і пошкодженням поверхні. Факторами патогенності слугують два білки, синтез яких відповідно детермінований хромосомним геном та плазмідом. ЕПКП мають 13 серогруп,

зокрема O18, O26, O55, O111. Окремі серовари — O55: H10 та O111: H2 — продукують шигаподібні токсини. Внаслідок розвивається діарея секреторного типу без проявів запальних реакцій. Мінімальна доза ЕПКП, необхідна для зараження, становить  $10^5$ – $10^{10}$  мікробних клітин.

*Ентерогеморагічні кишкові палички* здатні викликати геморагічний коліт (кров'яну діарею) з можливим ускладненням у вигляді геморагічного уремичного синдрому. Джерело інфекції — велика рогата худоба і вівці. Уражується в основному товстий кишечник; в його стінках руйнуються клітини ендотелію дрібних кровоносних судин. Факторами патогенності слугують білок зовнішньої мембрани, синтез якого визначений хромосомним геном, фімбрії, детерміновані плазмідую O157. Плазміда стимулює синтез гемолізіну, який сприяє порушенню бар'єрної функції кишечника. Розвиток геморагічного коліту також пов'язаний зі здатністю ЕПКП продукувати шигаподібні токсини, зокрема цитотоксин *SLT*.

*Ентероагрегативні (ентероадгезивні) кишкові палички* не утворюють цитотоксини, не проникають у клітини епітелію, не мають плазмідного фактору адгезії. Назву одержали від здатності швидко прикріплюватися до поверхні клітин. Вони переважно викликають захворювання людей з ослабленим імунітетом.

Різні штами кишкової палички здатні викликати захворювання організму поза межами травної системи.

*Інфекції сечовидільних шляхів*. Ешеріхії, потрапляючи з мікрофлори кишечника, викликають до 90 % звичайних і більше 30 % госпітальних бактеріальних уражень сечовидільних шляхів. Бактерії спочатку проникають у сечовидільний канал, а з нього — до сечового міхура, де прикріплюються до епітеліальних клітин і розмножуються. Розвитку інфекції сприяють анатомо-фізіологічні аномалії, що гальмують нормальне виділення сечі (наприклад, стеноз сечовипускального каналу). Ризик розвитку уражень залежить від віку та статі — серед дітей перших 3-х місяців життя захворювання переважно розвивається у хлопчиків, а в підлітковий період (12–17 років) — у дівчат.

*Бактеріємія*. Кишкова паличка — один з основних збудників бактеріємії (наявність бактерій в циркулюючій крові) людини (вважає 17–35 % населення). Первинні ворота інфекції — сечовидільні шляхи (в середньому 40–60 % випадків) та кишечник (біля 25–30 %). Клінічно бактеріємія здебільшого ніяк не проявляється, однак інколи спричинює патологічні стани. У новонароджених звичайно відмічають порушення терморегуляції, анорексію (відсутність апетиту), апное (тимчасова зупинка дихання), блювоту, діарею, жовтуху, гепатомегалію (збільшення печінки) та сонливість. Для дорослих характерні лихоманка, порушення психічного стану, артеріальна гіпотензія (зниження тиску).

*Менінгіт*. Кишкова паличка — звичайний збудник менінгітів новонароджених (у середньому 1–5 випадків на тисячу, частіше серед хлопчиків). У більшості випадків менінгіти бувають ускладненнями бактеріємії і розвиваються у 10–40 % новонароджених з подібною патологією. Основну групу ризику становлять но-

вонароджені з малою масою тіла (менше 2500 г). Більшість виділених ізолятів серогруп O6, O7, O18 містять капсульний K1-антиген, подібний капсульним полісахаридам менінгококів. Основні клінічні прояви включають лихоманку, сонливість, нудоту, діарею, жовтяницю тощо. Летальність сягає від 12 % (новонароджені після фізіологічних пологів) до 35 % (новонароджені з груп ризику). У 20–50 % перехворілих осіб спостерігають неврологічні розлади.

**Респіраторні інфекції.** Бактерії *E. coli* часто викликають респіраторні інфекції, особливо у новонароджених, грудних дітей та осіб похилого віку (65 років і старше).

**Антигенна структура.** Антигенну структуру ешеріхій визначає ліпополісахарид клітинної стінки — соматичний O-антиген. Він об'єднує 173 серогрупи. Інший поверхневий (капсульний) полісахарид K-антиген утворює 80 сероварів, він характерний для умовно-патогенних ешеріхій. Джгутиковий H-антиген має 56 сероварів, з якими пов'язані антигенні властивості ентерогеморагічних кишкових паличок.

**Імунітет.** При кишкових ешерихіозах спостерігається розвиток неспецифічного імунітету. Природний імунітет немовлят забезпечується колонізацією кишечника впродовж перших чотирьох діб життя біфідобактеріями, які пригнічують патогенні мікроорганізми. Також у немовлят внаслідок проходження через плаценту IgG розвивається специфічний пасивний імунітет до ЕІКП, який однак не захищає їх від ЕПКП. Розвиток специфічного імунітету у грудних дітей опосередкований секреторними IgA материнського молока. Нетривалий набутий імунітет розвивається до перенесених парентеральних ешерихіозів на фоні імунодефіцитних станів.

**Принципи діагностики.** Мікробіологічну діагностику здійснюють шляхом бактеріологічного дослідження. Матеріалом при кишкових ешерихіозах слугують випорожнення, при парентеральних — проби із відповідного інфекційного вогнища (сеча, кров тощо). Пробний матеріал (окрім крові) висівають на диференційні лактозовмісні середовища, де культивують при +37 °С упродовж 18 год. Потім відбирають колонії, які аглютинуються полівалентною OВ-аглютинуючою сироваткою, та ідентифікують за біохімічними тестами.

**Лікування та профілактика.** Для імунотерапії застосовують:

- 1) полікомпонентну вакцину з суміші антигенів умовно-патогенних мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*;
- 2) бактеріофаг колі — протейний для профілактики і лікування;
- 3) суміш ентеропатогенних стерильних фільтратів фаголізатів;
- 4) еубіотики — продукти метаболізму мікроорганізмів, які сприяють відновленню нормофлори, наприклад, речовини, отримані від *E. coli* (препарат Хілак Форте);
- 5) пробіотики (культури живих бактерій): Біфідумбактерин (живі біфідумбактерії *Bifidobacterium bifidum*); Біфікол (живі біфідумбактерії та *E. coli*); Колібактерин (живі бактерії *E. coli*).

Специфічної профілактики не розроблено. Неспецифічна профілактика полягає в дотриманні санітарно-гігієнічних правил, санітарному контролі за джерелами водопостачання, технологіями харчових підприємств, продуктами харчування тощо.

### Збудники дизентерії

**Таксономічне положення.** Бактеріальну дизентерію викликають чотири види мікроорганізмів із роду *Shigella*, які належать до родини *Enterobacteriaceae*, порядку *Enterobacteriales*, класу *Gamma*proteobacteria та відділу *Proteobacteria*. За сучасною класифікацією рід *Shigella* містить 4 види: 1) *S. dysenteriae*; 2) *S. flexneri* з підвидами *S. flexneri flexneri* та *S. flexneri newcastle*; 3) *S. boydii*; 4) *S. sonnei*. Кожен із видів, окрім останнього, складається із кількох сероварів.

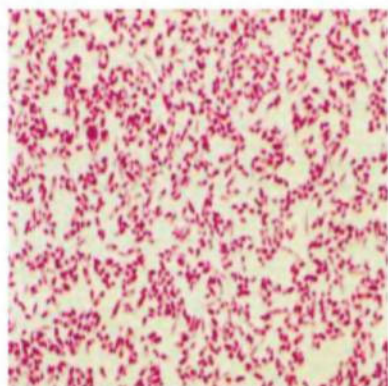
Вид *S. dysenteriae* налічує 12 сероварів (1–12), зокрема Григор'єва – Шиги (*S. dysenteriae* 1), Штутцера — Шмітца (*S. dysenteriae* 2), Ларджа — Сакса (*S. dysenteriae* 3–7), *S. flexneri* містить — 8 сероварів, а *S. boydii* — 18 сероварів (1–18).

**Визначення.** Шигельоз (бактеріальна дизентерія) — гостре антропоозне інфекційне захворювання, спричинене мікроорганізмами роду *Shigella*, з фекально-оральним механізмом передачі збудника, яке характеризується ураженням товстого кишечника з розвитком коліту та загальної інтоксикації.

**Історична довідка.** Термін *дизентерія* (грец. *dysenteria*, від *дис-* — префікс, що вказує на порушення, та *ентерон* — кишка) увів Гіппократ. Тривалий час дизентерією називали всі захворювання, що супроводжувалися кривавою діареєю. Докладно описав ці захворювання великий іранський учений Аб'у Алі аль-Хусейн ібн Абдаллах ібн Сіна, якого в Європі називали Авіценна (980–1037), який вперше висловив припущення про заразність цього захворювання і впровадив карантинні методи запобігання його поширенню. Однак причину захворювання з'ясували тільки наприкінці XIX ст. У 1891 р. збудник виділив російський військовий лікар і мікробіолог Олексій Васильович Григор'єв (1860–1916). У 1897–1900 рр. японський вчений Кійосі Сіга (Шига) (1871–1957) і німецький бактеріолог Вальтер Крузе (1864–1943) незалежно один від одного здійснили науковий опис дизентерійної палички. У 1919 р. її зарахували до особливого роду, названого *Shigella Castellani et Chalmers* на честь Сіга.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Шигели — це грамнегативні нерухомі палички розмірами  $0,5 \div 0,7 \times 2 \div 3$  мкм; спор та капсул не утворюють (рис. 12.31).

Оптимальні умови росту: температура  $+37$  °C, рН = 6,7–7,2, наявність кисню. Бактерії добре культивуються на простих поживних середовищах МПА та МПБ, а диференційно-діагностичним є середовище Ендо. На щільних середовищах (МПА) утворюють округлі, випуклі, напівпрозорі S- та неправильні R-форми (пласкі, тьмяні, з шершавою поверхнею та нерівними краями) (рис. 12.32, 12.33). На середовищі Ендо виростають безбарвні дрібні колонії (рис. 12.34).



**Рис. 12.31.** Мікрофотографія мазка культури *Shigella dysenteriae*. Збільшення  $\times 1150$



**Рис. 12.32.** Мікрофотографія S-форм колоній *Shigella dysenteriae*. Збільшення  $\times 13$



**Рис. 12.33.** Мікрофотографія R-форм колоній *Shigella dysenteriae*. Збільшення  $\times 13$



**Рис. 12.34.** Колонії *Shigella dysenteriae* на середовищі Ендо, натуральна величина

При рості в рідкому середовищі (МПБ) бактерії викликають рівномірне помутніння (S-форми) або осад з прозорою надосадовою рідиною (R-форми). У *S. sonnei* при рості на щільних середовищах спостерігають S-R дисоціацію.

**Біохімічні властивості.** Шигели проявляють слабку біохімічну активність. Види *Shigella* різняться між собою деякими біохімічними властивостями та антигенною структурою. Основні спільні для всіх видів біохімічні ознаки:

- відсутність газоутворення при ферментації глюкози;
- відсутність виділення сірководню при ферментації азотовмісних сполук, зокрема амінокислот;
- відсутність ферментації лактози та сахарози.

*S. sonnei* — найбільш біохімічно активний вид у роді *Shigella*, він здатний повільно ферментувати лактозу впродовж перших 72 год. культивування.

**Епідеміологія.** Щорічно реєструють 90–120 млн випадків бактеріальної дизентерії (шигельозів) переважно у країнах, що розвиваються, із них близько мільйона вмирає, причому 60% смертей припадає на дітей до 5 років. Джерелом інфекції слугують хворі на різні форми шигельозів і бактеріоносії. Поширення збудників можливе контактно-побутовим, водним та аліментарним шляхами, а також за допомогою механічного перенесення синантропними мухами. Сприйнятливість до цього захворювання дуже висока.

Захворювання, яке викликає *S. dysenteriae*, передається здебільшого контактно-побутовим шляхом, *S. flexneri* — водним, *S. sonnei* — аліментарним. Для шигельозів характерна сезонність: максимум захворювань припадає на літо–осінь. Залежно від температури, вологості, рН і виду збудників виживання шигел у навколишньому середовищі коливається від кількох днів до кількох місяців. Найбільш нестійким до впливів довкілля виявився вид *S. flexneri*, а найстійкішим — *S. sonnei*. Шигели добре переносять висушування (у висохлих випорожненнях зберігаються 4–5 міс.), низькі температури, у водному середовищі зберігаються до 0,5–3 міс., ґрунті — 3–4 міс., на продуктах харчування — до кількох тижнів. Вони гинуть під впливом прямих сонячних променів і нагрівання (при +60 °С — через 30 хв.; при +100 °С — миттєво).

Харчові продукти, зокрема молочні, — сприятливе середовище для розмноження шигел. Ці бактерії гинуть під дією хлоровмісних дезінфікуючих засобів (гіпохлорати, хлорамін тощо). Чутливість шигел до антимікробних препаратів постійно змінюється залежно від частоти застосування останніх. Зокрема, сьогодні збудники майже повністю резистентні до сульфаніламідів, хлорамфеніколів, тетрациклінів та ампіциліну.

**Фактори патогенності.** Фактори патогенності шигел за особливостями дії поділяють на три групи. До першої групи належать пілі, які забезпечують взаємодію збудника зі слизовою, що призводить до руйнування слизу на поверхні епітелію товстого кишечника.

Другу групу утворюють фактори, які забезпечують інвазію з наступною міжклітинною інвазією в слизовий епітелій товстого кишечника. Ця здатність пов'язана з дією біологічно активних речовин самої бактерії (К-антиген, ЛПС, ліпід А) та плазміди інвазії, яка є у всіх видів шигел. Остання детермінує синтез *Ira* ВCD-інвазину, тобто білків зовнішньої мембрани, що забезпечують інвазію. *Ira* ВCD-інвазини розкладаються під дією трипсину, тому патологічний процес обмежується товстим кишечником. В інвазії також беруть участь внутрішньоклітинні бактеріальні білки, які викликають лізис мембран еукаріотичних клітин.

Третя група факторів забезпечує розвиток патологічного процесу. Шигели продукують шига- і шигаподібні токсини, які спричинюють пряму цитотоксичну дію, а також ліпополісахаридний ендотоксин, що викликає інтоксикацію організму; його спектр активності типовий для грамнегативних бактерій.

**Цитотоксин** (токсин Шига) складається з компонентів А та В. З них А викликає порушення синтезу білка, всмоктування  $\text{Na}^+$  і води, а В — зв'язування

токсину з клітинним рецептором на поверхні мікрроворсинок. Токсин Шига проявляє гемолітичну активність *in vitro*, що використовують для його ідентифікації. Цей токсин продукує лише *S. dysenteriae* першого серовару, всі інші представники *Shigella* утворюють шигаподібні білкові токсини. Вони складаються із ферментної субодиниці А та 5 рецепторних субодиниць В, споріднених з рецептором *Gb3 (globotriaosylceramide)*. Останній локалізований на мембранах ендотеліальних клітин капілярів. Субодиниця А після проникнення до клітини взаємодіє з 60S-субодиницею рибосом, блокуючи синтез білка. Шига- і шигаподібні токсини виділяються в організм хазяїна після загибелі шигел. *S. sonnei*, *S. boydii*, *S. flexneri* виробляють незначну кількість токсинів, які діють лише на клітини стінки кишечника. Численні молекули токсину *S. dysenteriae* першого серовару потрапляють у кров, а далі з її током — до інших органів. Зокрема, ці токсини вражають клітини нирок, внаслідок чого розвивається ниркова недостатність. Ендотоксин захищає бактерії від впливу кислот і жовчі.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Провідний фактор патогенезу дизентерії — це токсинемія, що викликає некроз уражених відділів товстого кишечника. Вона розвивається внаслідок накопичення шигельозних отрут і продуктів запального процесу. Частина шигел під дією лізоциму, соляної кислоти, травних ферментів і жовчі гине у верхньому відділі ШКТ, решта проходить через кишечник і виділяється назовні, інколи не викликаючи помітної реакції організму людини. Частіше внаслідок вторгнення збудника розвивається патологічний процес.

Протягом доби шигели можуть знаходитись у шлунку, при цьому частина бактеріальних клітин руйнується, виділяючи ендотоксин. Вцілілі бактерії потрапляють у тонку кишку, де можуть перебувати до кількох діб. Тут вони прикріплюються до ентероцитів і виділяють ентеротоксичний екзотоксин, який викликає підвищену секрецію розчинів солей у просвіт кишки. Панкреатичні ферменти на певний час інактивують поверхневі структури шигел, однак частина бактерій проникає в ентероцити і розмножується в них, викликаючи запальний процес. Лімфоцити мобільно припиняють міжклітинне поширення збудника в тонкому кишечнику. Згодом шигели потрапляють у товсті кишки. Інвазія супроводжується цитотоксичним пошкодженням і загибеллю клітин стінки товстого кишечника. Прикріплюючись *Ira*-інвазінами до *M*-клітин, які покривають регіонарні лімфатичні утворення підслизової кишечника, шигели переміщуються разом із *M*-клітинами в підслизову, де їх поглинають макрофаги. Взаємодія шигел із макрофагами призводить до їх загибелі, внаслідок чого виділяється ІЛ-1, який ініціює запалення підслизової оболонки. Апоптоз фагоцитів дає можливість шигелам зберігатись і проникати в епітеліальні клітини слизової через базальну мембрану. Всередині ентероцитів шигели розмножуються та проникають до сусідніх клітин, що спричинює розвиток дефектів епітеліального покриву (ерозій). Інтенсивне виділення шига і шигаподібних токсинів призводить до появи крові у випорожненнях. Токсини шигел можуть потрапляти до нервових клітин та вражати центри вегетативної нервової системи.

Тривалість інкубаційного періоду становить 1–7 діб (частіше 1–2 доби). Часті випорожнення при розвитку інфекції містять значну кількість слизу і крові, а у більш пізній період — також і гній. Виникають катаральні, катарально-геморагічні, рідше — катарально-виразкові ураження кишечника. У виражених випадках відбувається порушення усіх видів обміну. Найбільш поширені ускладнення — кишкові кровотечі; рідше — пери- та парапроктити, випадіння прямої кишки. Раніше важкі випадки супроводжувалися загибеллю 10–15 % хворих, але вдосконалення методів терапії сприяє зниженню летальності, сьогодні вона не перевищує 1 %.

**Антигенна структура.** Усі шигели містять термостабільний соматичний O-антиген, залежно від будови якого вони поділені на серовари, а штами *S. flexneri* — ще й на підсеровари. Окрім вказаного антигену, *S. Dysenteriae* та *S. boydii* мають і термолабільний поверхневий K-антиген.

**Імунітет.** Постінфекційний імунітет короткотривалий: від місяця до двох років. Імунітет є видо- і типоспецифічним та не завжди забезпечує стійкість до повторного зараження. При місцевому імунітеті суттєві значення мають секреторні IgA (sIgA), які утворюються в перший тиждень захворювання в лімфоїдних клітинах слизової оболонки кишки. Покриваючи слизову, вони запобігають прикріпленню та пенетрації шигел. При загальному імунітеті зростають титри сироваткових антитіл IgM, IgA, IgG, які сягають максимуму на другому тижні захворювання, хоча найбільша кількість IgM утворюється на першому тижні. Наявність специфічних сироваткових антитіл не слугує показником напруження місцевого імунітету.

**Принципи діагностики.** Основним методом діагностики слугує бактеріологічний, а матеріалом для дослідження — випорожнення. Для посіву відбирають гнійно-слизово-кров'яні утворення із середньої порції калу, які висівають на лактозовмісні диференційні поживні щільні середовища Ендо та Плоскір'єва. Для швидкого розпізнавання шигел можна зробити посів на агар Кліглера; бактерії ферментують лише глюкозу, не виділяють CO<sub>2</sub> при ферментації глюкози (за винятком певних газоутворювальних штамів *S. flexneri*) та сірководень.

При виявленні бактеріоносіїв посів випорожнень обов'язково здійснюють в селенітовий бульйон із наступним виділенням збудника на лактозовмісних диференційних середовищах. Серед вирослих колоній відбирають лактозонегативні, які ідентифікують до виду і серовару, а чисті культури *S. flexneri* — до підсеровару, *S. sonnei* — до хемоварів. Антигенну структуру визначають за здатністю моно- і полівалентних антисироваток аглютинувати бактерії. Для виявлення АГ шигел у крові, сечі та випорожненнях використовують РПГА (реакція пасивної гемаглютинації), РЗК, ІФА. Для визначення АТ застосовують РПГА з відповідними еритроцитарними діагностикумами та метод непрямой імунофлюоресценції.

**Лікування та профілактика.** З антибактеріальних препаратів на сучасному етапі шигели виявляють найбільшу чутливість до фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин, рефлосацин). Вони також високочутливі до цефалоспоринов

(цефаксим, цефотаксим), фуразолідону (до 90%), менш сприйнятливі до гентаміцину. Шигели Григор'єва — Шиги чутливі до препаратів налідиксової кислоти (невіграмон). Для лікування за епідеміологічними показниками використовують бактеріофаг орального введення та антибіотики; у випадку виникнення дисбактеріозу — препарати пробіотиків для корекції мікрофлори. Неспецифічна профілактика полягає у дотриманні санітарно-гігієнічних правил приготування, збереження і реалізації харчових продуктів. Специфічна профілактика дизентерії залишається недостатньо розробленою та малоефективною.

### Збудники черевного тифу та паратифу

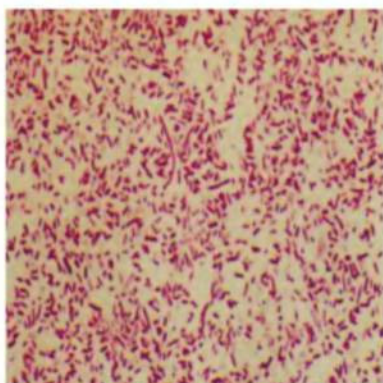
**Таксономічне положення.** Збудники черевного тифу та паратифу належать до роду *Salmonella*, родини *Enterobacteriaceae*, порядку *Enterobacteriales*, класу *Gamma*proteobacteria, відділу *Proteobacteria*. Рід нараховує 7 видів (*Salmonella arizonae*, *S. bongori*, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*, *S. paratyphi*, *S. typhi*, *S. typhimurium*). Черевний тиф викликають представники *S. bongori* та *S. enteritidis* із 6 підвидів: *S. enteritidis arizonae*, *S. enteritidis diarizonae*, *S. enteritidis enteritidis*, *S. enteritidis houtenae*, *S. enteritidis indica*, *S. enteritidis salamae*. Майже всі випадки (99,5%) захворювань людини викликають підвиди *S. enteritidis*. У межах обох видів відомо понад 2500 сероварів за сучасною класифікацією Кауфмана — Уайта. Для спрощення назв у медичній практиці зазвичай після родової назви одразу вказують серовар, опускаючи видовий епітет, наприклад: *Salmonella Typhi* замість формальної правильної таксономічної назви *Salmonella enteritidis enteritidis* serovar *Typhi*.

Черевний тиф і паратиф викликають серовари *Salmonella Typhi abdominalis*, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B schottmulleri*, *S. Paratyphi C girschfeldii*.

**Визначення.** Черевний тиф і паратиф — гострі антропонозні системні інфекції з фекально-оральним механізмом передачі збудника. Характеризуються ураженням лімфоїдного апарату кишечника, бактеріємією, загальною інтоксикацією, розеолезним висипом на шкірі.

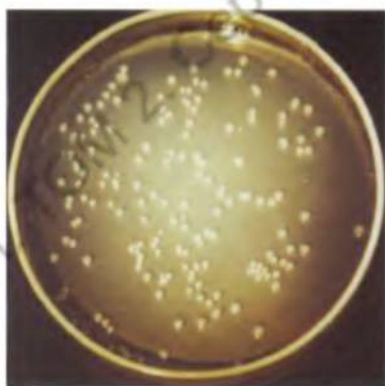
**Історична довідка.** Уперше термін «тиф» (від грец. *τιφος* — дим, туман, запаморочення) з'явився у працях лікарів школи Гіппократа (V–IV ст. до н.е.), як загальне визначення лихоманкових станів із затемненням свідомості. Збудник захворювання був відкритий у 1874 р. польським дослідником Броничем. Російський медик Сергій Петрович Боткін (1832–1889) у 1868 р. описав патогенез черевного тифу. Німецькі бактеріологи Карл Еберт (1835–1926) та Георг Гафки (1850–1918) виділили бактерії черевного тифу у 1880–1884 рр. із пейєрових пляшок (групові лімфатичні фолікули) кишечника померлих людей і отримали чисту культуру збудника. Американський лікар Вільям Бадд (1811–1880) довів, що зараження може відбуватись при питті сирової води. Рід *Salmonella* Lignieres 1900 р. названо на честь Даніела Елмера Салмона (1850–1914), американського ветеринарного лікаря, що виділив спільно з епідеміологом Теобальдом Смітом (1859–1934) збудника холери свиней (1885). У 1887 р. російський бактеріолог Олександр Ілліч Вільчур (1856–1913) виділив бактерії черевного тифу із крові хворих людей.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Сальмонели — рухомі грамнегативні палички, розмірами  $0,7 \times 1,5 \times 2 \div 5$  мкм. Капсулу не утворюють (рис. 12.35).

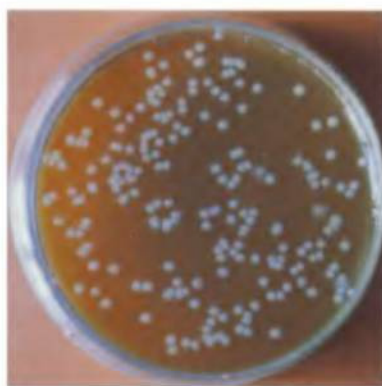


**Рис. 12.35.** Мікрофотографія мазка культури *Salmonella Typhi*, пофарбованої за Грамом. Збільшення  $\times 1150$

Добре ростуть на простих поживних і жовчовмісних середовищах. Умовами оптимального росту слугують температура  $+37$  °С, рН = 7,2–7,4 та наявність кисню. На щільних середовищах утворюють колонії в R- і S-формах. Типові S-колонії середніх розмірів, із гладенькою блискучою поверхнею, білого кольору формуються на МПА (рис. 12.36) та з блакитним відтінком на FT-агарі (рис. 12.37). У рідкому середовищі S-форми спричинюють рівномірне помутніння, а R-форми — осад. На лактозовмісних диференційних середовищах утворюються безбарвні, а на вісмут-сульфітному агарі — чорні колонії (рис. 12.38).



**Рис. 12.36.** Колонії *Salmonella Typhi*, вирощені на МПА. Збільшення  $\times 3$



**Рис. 12.37.** Колонії *Salmonella Typhi*, вирощені на FT-агарі. Збільшення  $\times 3$



**Рис. 12.38.** Колонії *Salmonella Typhi*, вирощені на вісмут-сульфітному агарі. Збільшення  $\times 3$

На агарі Ендо S-колонії рожеві і прозорі, а на агарі Плоскір'ова — знебарвлені й мають виглядають більш щільними та мутними (рис. 12.39–12.40).



**Рис. 12.39.** Колонії *Salmonella Typhi*, вирощені на середовищі Ендо. Збільшення  $\times 3$



**Рис. 12.40.** Колонії *Salmonella Typhi*, вирощені на середовищі Плоскір'ова. Збільшення  $\times 3$

**Біохімічні властивості** мають широкий спектр та специфічні для роду. Для ідентифікації слугують такі біохімічні особливості:

- ферментують глюкозу до кислоти та  $\text{CO}_2$  (у *S. Typhi* — тільки до кислоти);
- не ферментують лактозу;
- виділяють  $\text{H}_2\text{S}$ ;
- не продукують індол при ферментації азотовмісних сполук, зокрема амінокислот.

**Епідеміологія.** Черевний тиф і паратифи належать до гострих кишкових інфекцій, джерелом яких є хворі, реконвалісcentи та бактеріоносії. Сприйнятливність населення до цих захворювань висока. Контактна передача сальмонел в основному здійснюється аліментарно з продуктами харчування і водою, рідше — контактно-побутовим шляхом.

Сальмонели стійкі до дії факторів навколишнього середовища, зокрема до коливань рН в діапазоні 4–9. У водоймах і стічних водах зберігають життєздатність до 4 місяців, у морській воді — до місяця, у ґрунті — до 9 місяців, в кімнатному пилу — близько 15 місяців, замороженому м'ясі — до 13 місяців.

У сирому молоці зберігаються впродовж 20 діб, стерилізованому — близько 300 діб, кефірі — до місяця, твердих сирах — близько 13 місяців, заморожених овочах і фруктах — до 2,5 місяців, на шкаралупі курячих яєць до 24 діб. Експериментально встановлено, що при довготривалому зберіганні курячих яєць в холодильнику *S. enteritidis* може проникнути всередину яєць через непошкоджену оболонку і розмножуватись у жовтку впродовж 13 місяців. Встановлено, що бактерії безсимптомно інфікують яєчники курей і проникають в яйце до формування шкаралупи. Внаслідок пастеризації при  $+60^{\circ}\text{C}$  сальмонели гинуть через 30 хв., а при кип'ятінні — миттєво. Розчини дезінфікуючих речовин (5% фенол, 3% хлорамін) убивають сальмонел упродовж 2–3 хв. Збудники черевного тифу і паратифів чутливі до багатьох антибіотиків (хлорамфенікол, ампіцилін, нітрофурані, гентаміцин, цефалоспорини, фторхінолони), однак швидко набувають резистентності до більшості препаратів.

**Фактори патогенності** — це насамперед білки зовнішньої мембрани (інвазини), які сприяють адгезії бактеріальних клітин на ентероцитах. Синтез цих білків прискорюється в середовищі з високим осмотичним тиском, притаманним тонкому кишечнику. Інвазини проникають у слизову кишечника через *M*-клітини (фолікулоасоційовані клітини), без пошкодження слизу (транскитоз). *M*-клітини перебувають у циліндричному епітелії, який відмежовує лімфоїдну тканину, наприклад, пейєрові бляшки, від просвіту кишечника. Із *M*-клітин сальмонели потрапляють у субепітеліальний простір, де їх захоплюють макрофаги, а потім до пейєрових бляшок. В останніх вони розмножуються внутрішньоклітинно та формують первинні вогнища інфекції.

Мікрокапсула та супероксиддисмутаза, як фактори патогенності, забезпечують стійкість бактеріальної клітини до фагоцитозу. Всі сальмонели продукують ендотоксин (ЛПС), який викликає розвиток лихоманки та неспецифічні поліфункціональні порушення функцій нервової, серцево-судинної та травної систем. Досягши критичної концентрації, ендотоксин активує утворення арахідонової кислоти в тканинах.

Сальмонели також продукують ентеротоксин типу термолабільного токсину *Escherichia coli*, який порушує водно-сольовий обмін, що призводить до діареї та зневоднення. Особливий термостабільний *ST*-токсин, як і цитотоксин шигел, порушує синтез білків та активує утворення особливих біологічно активних речовин простагландинів. Для розмноження сальмонел необхідний йон  $\text{Fe}^{2+}$ . Багато з них, наприклад, *S. typhimurium*, мають плазмиду *Col B*, здатну відбирати цей йон від гемоглобіну.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Патогенність сальмонел визначають фактори адгезії, колонізації, інвазії та здатність до токсинування. Сальмонели, які потрапили через ротову порожнину в ШКТ, долають шлунковий бар'єр завдяки наявності пілей 1-го, 3-го і 4-го типів. Вони фіксуються на поверхні ентероцитів та поглинаються макрофагами, які переміщуються до лімфатичних утворень (пейєрових бляшок) стінки кишки. У лімфатичних

вузлах збудник накопичується, що супроводжується виділенням ендотоксину, який зумовлює інтоксикацію і сенсibilізацію. Таким чином, виникає первинне вогнище інфекції у пейерових бляшках із розвитком лімфаденіту (запалення лімфатичного вузла).

Із пейерових бляшок сальмонели потрапляють у кров, викликаючи бактеріємію (генералізація процесу). Це збігається із закінченням інкубаційного періоду, який триває 10–14 діб. Збудники черевного тифу та паратифів можуть мешкати та розмножуватися у фагоцитах, а після загибелі останніх вивільнятися у кров. При цьому Vi-антигени інгібують дію сироваткових і фагоцитарних бактерицидних факторів. Бактерії після загибелі вивільняють ендотоксин. Він пригнічує діяльність ЦНС і може викликати міокардит, міокардіодистрофію, інфекційно-токсичний шок. Під час бактеріємії збудники тифу та паратифу з током крові розносяться по організму, осідаючи в ретикулоендотеліальних елементах паренхіматозних органів: печінці, селезінці, легенях, кістковому мозку, жовчному міхурі. Під кінець другого тижня захворювання збудник починає виділятися з організму з сечею, слиною, материнським молоком.

Сальмонели викликають запалення жовчного міхура і з током жовчі реінфікують тонкий кишечник. Повторне вторгнення сальмонел у сенсibilізовані пейерові бляшки призводить до розвитку гіперергічного запалення по типу феномена Аргюса (клінічний прояв алергічних реакцій) та некрозу, що викликає кишкову кровотечу. Сальмонели виходять з організму хазяїна разом із фекаліями та сечею.

*Черевний тиф* може протікати типово й атипово (абортивні та стерті форми). Захворювання починається поступово; проявляються ознаки загальної інтоксикації; температура тіла сягає  $+39-40$  °C на 4-ту — 7-му добу від початку захворювання. На 3–5-ту добу збільшуються печінка та селезінка. Під час розпалу захворювання (на 7–8-му добу) симптоми інтоксикації посилюються, що проявляється в запамороченні свідомості, появі розеолезних висипів і симптомів ентериту. Можливе виникнення ускладнень: перфорація тонкої кишки, кишкові кровотечі, інфекційно-токсичний шок, міокардит та пневмонія.

*Паратиф А.* Особливість клінічної картини паратифу А полягає у відсутності уражень ЦНС. Він зазвичай починається гостро з диспептичних розладів (нудота, блювота, діарея) і катаральних явищ (кашель, нежить). Захворювання протікає в легшій формі, висипи поліморфні (розеоло-папулезні, кореподібні), виникають на ранніх стадіях, за час хвороби звичайно буває кілька послідовних хвиль висипань.

*Паратиф В.* Це захворювання має варіабельний перебіг — від стертих до важких форм із симптомами менінгіту, менінгоенцефаліту та септикопемії. Нерідко на 4-ту — 7-му добу з'являються розеооло-папулезні висипи на тілі та обличчі.

*Паратиф С* як самостійне захворювання виявляють рідко, переважно у пацієнтів з імунодефіцитами. Характерні симптоми інтоксикації, міальгії, жовтушність шкіри, лихоманка.

**Антигенна структура.** У сальмонел виділяють соматичний *O*-, джгутиковий *H*- та в окремих штамів *K*-антигени, що важливо для внутрішньородової диференціації за антигенною структурою.

Існує кілька класифікацій сальмонел із загальноприйнятою системою Кауфмана — Уайта. В її основі лежить поділ видів на серогрупи за будовою *O*-антигена, а серогруп — на серовари відповідно до будови *H*-антигена.

*O*-антиген складається з *R*-ядра і бокового *S*-ланцюга. До останнього приєднані цукри-рецептори, які на схемах будови позначають цифрами. Критерієм для об'єднання в серогрупу слугує будова кінцевого цукру — 3,6-дідезоксигексози. Термостабільні *O*-антигени витримують кип'ятіння протягом 2,5 год. та автоклавування при +120 °С впродовж 30 хв.

*H*-антиген за будовою двофазний, бо його синтез кодується двома генами, активність одного з яких виключає інший. Тож у кожній клітині може бути синтезований лише один білок (фаза). Першу специфічну фазу позначають літерами, а другу неспецифічну — цифрами. Термолабільні *H*-антигени руйнуються за температури +75–100 °С. Склад *H*-антигенів зумовлює поділ на серовари. Виділяють специфічні антигени першої (I) та неспецифічні — другої (II) фаз. Понад 80 антигенів I фази позначають малими латинськими літерами (*a*–*z*) та арабськими цифрами ( $z_1$ – $z_{59}$ ) а 9 антигенів II фази — лише арабськими цифрами. Сальмонели, у яких *H*-антигени представлено обома фазами, називають двофазними, на відміну від монофазних, які містять антигенні фактори тільки однієї фази з пари можливих.

*Інші термолабільні антигени.* Деякі серовари сальмонел, зокрема *S. Typhi*, мають полісахаридний *Vi*-антиген — різновид капсульного *K*-антигену. *Vi*-антиген, або антиген вірулентності, за хімічною структурою являє собою полімер *N*-ацетилгалактозоаміноуронової кислоти та слугує рецептором для бактеріофагів.

**Імунітет.** Напружений довготривалий імунітет формується у вигляді гуморальної імунної відповіді, його забезпечують антитіла сироватки крові та секреторні імуноглобуліни *sIgA*, які вкривають слизову тонкого кишечника. Першими до кінця 1-го тижня захворювання з'являються антитіла до *O*-антигену; вони сягають максимальних титрів у період розпаду захворювання, а далі зникають. Антитіла до *H*-антигену довго зберігаються. Вони з'являються під час реконвалесценції, а також у щеплених осіб. У бактеріоносіїв черевного тифу виявлено антитіла до *Vi*-антигену. Також формується клітинна імунна відповідь як результат утворення *T*-ефекторів ГЗТ у пейєрових бляшках. Провідна роль у ній належить активованим макрофагам.

**Принципи діагностики.** Основа мікробіологічної діагностики — бактеріологічні дослідження. Матеріалом для дослідження слугують випорожнення, блювотні маси, промивні води, кров і сеча. При черевному тифі проводять забір проб із висипань на шкірі, жовчі, вмісту дванадцятипалої кишки та СМР. Матеріали і методи дослідження визначають за стадіями перебігу захворювання.

У перші доби захворювання спостерігають бактеріємію, через це на першому тижні й упродовж всього лихоманкового періоду використовують метод *гемокультури*. Для цього здійснюють посів крові в жовчний бульйон із наступними пересівами на диференційно-елективні середовища (Ендо, Плоскір'єва, вісмут-сульфітний агар тощо). Виділену культуру ідентифікують за біохімічними властивостями й антигенною структурою. Проводять типування виділеної культури *Salmonella* Typhy за допомогою Vi-фагів, визначаючи джерело інфекції. Для подальшої роботи відбирають бактерії, які ферментують глюкозу, не ферментують сахарозу й утворюють  $H_2S$ . Культури пересівають на середовища Гіса з манітом у 1 % пептонну воду для визначення утворення індолу та напіврідкий агар для визначення рухливості. Останнім часом широкого використання набули диференційно-селективні середовища (ксилосо-лізіно-дезоксисолатний агар і середовище для сальмонел та шигел (SS)-агар). На них сальмонели утворюють колонії червоного кольору з чорним центром з утворенням  $H_2S$ .

**Визначення антигенної структури.** Спочатку ставлять РА на склі з O- та H-полівалентними, а потім моновалентними антисироватками. Для прискореної ідентифікації можна використовувати флуоресцюючі полівалентні сальмонельозні антисироватки.

Починаючи з другого тижня, проводять серологічні дослідження для діагностики, виявлення та диференціювання різних форм носійства. Для діагностики найчастіше застосовують лінійну РА (реакція Відаля). Найбільш зручно використовувати монодіагностикуми як АГ до конкретних збудників. Дослідження рекомендують починати з 7-ої доби захворювання (час наростання титрів АТ). Для виявлення АТ у крові хворих і реконвалесцентів застосовують РПГА з полівалентними еритроцитарними діагностикумами, що містять O-антигени серогруп A, B, C, D та E.

Серологічну діагностику також проводять за допомогою реакції пасивної гемаглютинації й постановки ІФА. Позитивним вважають діагностичний титр не менше 1:200. Важливе діагностичне значення має зростання титру антитіл у динаміці захворювання.

**Лікування та профілактика.** Основу лікування становить антимікробна терапія (препарати вибору — ампіцилін, аміноглікозиди, фторхінолони тощо). Етіотропну терапію здійснюють протягом усього періоду лихоманки, а також у наступні 10 діб. При генералізованих формах і гастроентеритах використовують патогенетичну терапію, спрямовану на нормалізацію водно-сольового обміну.

Неспецифічна профілактика заснована на проведенні ветеринарно-санітарних, санітарно-гігієнічних та протиепідеміологічних заходів. До них належать: санітарно-бактеріологічний контроль за системами водозабезпечення, дотримання санітарно-гігієнічних правил під час готування їжі, виявлення бактеріоносіїв і т.д.

Для специфічної профілактики розроблено три типи вакцин — вбита (ефективність 50–70 %), жива атенуйована (з штаму Ty 21a), що проявляє більший

захисний ефект, але дає побічні ефекти, та вакцина з Vi-антигену *Salmonella Typhi*. Особам, які вживають продукти і воду, підозрілі на наявність збудника, призначають сухий черевнотифозний бактеріофаг.

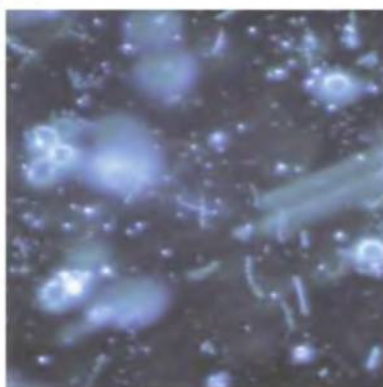
### Збудник сифілісу

**Таксономічне положення.** Збудник сифілісу *Treponema pallidum* (бліда спірохета) належить до роду *Treponema*, родини *Treponemataceae*, порядку *Spirochaetales*, класу *Spirochaetes*, відділу *Spirochaetes*. Рід *Treponema* налічує близько 30 видів.

**Визначення.** Сифіліс (пранці) — це венеричне (зазвичай передається статевим шляхом) антропонозне хронічне системне захворювання. Воно вирізняється ураженням шкіри, слизових оболонок, внутрішніх органів, кісток, нервової системи, хвилеподібним перебігом із періодичними загостреннями та прихованими (латентними) періодами.

**Історична довідка.** Відкрили збудника сифілісу 1905 р. німецькі вчені — зоолог Фріц Шаудін (1871–1906) і дерматолог Еріх Гофман (1868–1959), а у 1909 р. бактеріолог Петер Мюленс (1874–1943) отримав чисту культуру цієї бактерії. 1906 р. німецький мікробіолог та імунолог Август Васерман (1866–1925) із колегами розробив метод серологічної діагностики сифілісу за допомогою реакції зв'язування комплементу (класична реакція Васермана).

**Морфологічні та культуральні властивості.** Збудник сифілісу становить типові за морфологічними особливостями спіральні трепонеми розмірами  $0,09-0,5 \times 5 \div 0,2$  мкм, які мають 8–12 завитків (рис. 12.41). Руховий апарат представлений трьома периплазматичними фібрилами, які відходять від полюсів. За Грамом бактерія не фарбується, бо погано сприймає анілінові барвники, а за Романовським — Гімзе забарвлюється в блідо-рожевий колір. У гістологічних препаратах її виявляють при імпрегнації сріблом, а також за допомогою фазо-контрасної й темнопольної мікроскопії.



**Рис. 12.41.** Зовнішній вигляд клітин *Treponema pallidum*, темнопольна мікроскопія. Збільшення  $\times 15\,000$

Вірулентні штами на поживних середовищах не ростуть, однак невірулентні можливо культивувати в анаеробних умовах за  $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$  на середовищах, які містять мозкову і ниркову тканину. Культивування призводить до зміни антигенних властивостей.

**Біохімічні властивості** майже недосліджені, бо мікроорганізм не культивується. Відомо, що збудник сифілісу є мікроаерофілом.

**Епідеміологія.** Сифіліс — це поширена антропонозна інфекція. Зараження відбувається, як правило, контактено-статевим шляхом, рідше — контактено-побутовим і трансплацентарними шляхами. Можливе зараження за допомогою гемотрансфузійного шляху, тобто при переливанні крові, взятої на ранньому етапі інфекції. Щорічно в світі реєструють понад 10 млн нових випадків захворювання; це число постійно зростає, зокрема випадки вродженого сифілісу.

Збудник чутливий до висихання, сонячних променів, дезінфікуючих розчинів. При нагріванні до  $+55\text{ }^{\circ}\text{C}$  гине впродовж 15 хв., при  $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$  — миттєво. За несприятливих умов утворює цисти та L-форми.

**Фактори патогенності** вивчені недостатньо. Вважають, що в прикріпленні до клітин беруть участь адгезини. Синтез останніх відбувається, ймовірно, лише коли збудник потрапляє до організму. Ліпопротеїни беруть участь у розвитку імунопатологічних процесів.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Прониклі в організм трепонеми із місця вхідних воріт (зазвичай зовнішні статеві органи) потрапляють до регіонарних лімфатичних вузлів, де розмножуються. Згодом збудник потрапляє в кров'яне русло, де прикріплюється до ендотеліальних клітин, спричинюючи ендартеріїти, які стимулюють розвиток васкулітів з наступними некрозами. Із током крові трепонеми надходять до різних органів та їх систем.

Захворювання відбувається у кілька етапів. Інкубаційний період триває до місяця. Первинний період становить 6–7 тижнів. Він характеризується появою твердого шанкра (виразка з твердими краями у місці вторгнення збудника — слизових оболонок статевих органів, ротової порожнини, виразки шкіри; рис. 12.42), збільшенням і запаленням лімфатичних вузлів.



**Рис. 12.42.** Твердий шанкр на слизовій оболонці ротової порожнини

Під час вторинного періоду на шкірі і слизових оболонках з'являються папульозні везикулярні висипи (рис. 12.43) водночас з ураженням печінки, нирок, кісткової, нервової і серцево-судинної систем.



**Рис. 12.43.** Висипи на шкірі при вторинному сифілісі

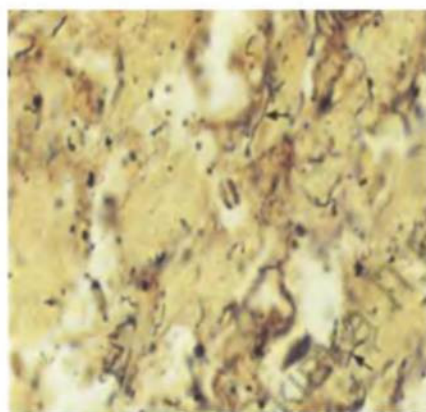
В елементах висипань (гній тощо) знаходиться багато живих трепонем, у цей період хворий найбільш заразний. Висипи можуть зникати, а при зниженні імунітету — знову з'являються. Такі рецидиви можуть повторюватися кілька разів. Вторинний сифіліс триває від 2 до 4 років, після чого настає третинний період. Останній може продовжуватися десятиліттями і вирізняється утворенням сифілітичних гум (горбиків). Гуми (сифілітичні виразки; рис. 12.44) виникають внаслідок розвитку імунопатологічного процесу, як реакції на трепонеми.



**Рис. 12.44.** Сифілітична гума при третинному сифілісі

Гуми з часом руйнуються, викликаючи деструктивні зміни уражених органів. Хвороба завершується четвертинним періодом — спинною сухоткою, тобто розвитком прогресуючого паралічу внаслідок ураження ЦНС.

*Уроджений сифіліс* передається плоду від хворої матері. Клінічні прояви різноманітні; часто захворювання починається безсимптомно. Однією з ранніх ознак є постійні слизово-гнійні виділення з носа, які супроводжуються сопінням (сифілітичний риніт). Висипи на шкірі з'являються впродовж перших двох років життя, а патологічний процес поступово охоплює багато органів і систем, зокрема, слизові оболонки, кістки, зуби. Особливо вражається печінка, в тканинах якої під час аутопсії виявляють велику кількість збудника (рис. 12.45).



**Рис. 12.45.** Гістологічний препарат печінки (імпрегнація сріблом); стрілками вказані трепонеми. Збільшення  $\times 1350$

**Антигенна структура** складна. *Treponema pallidum* має специфічний термолабільний білковий і неспецифічний ліпоїдний антигени. Останній за своїм складом становить дифосфадил гліцерин та ідентичний до екстрагованого із бичачого серця кардіоліпіну.

**Імунітет.** Протективний імунітет після перенесеного захворювання не формується. У відповідь на антигени збудника в організмі утворюються антитіла-супутники інфекційного процесу. Розвиваються гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) та аутоімунні процеси. Гуморальна імунна відповідь характеризується первинним утворенням неспецифічних антитіл, які історично мають назву «реагіни» до ліпоїдного антигену збудника. Це імуноглобуліни класів *M* та *G*. Титр антитіл із часом спадає відповідно до зменшення кількості трепонем в організмі. Специфічні антитіла до білкового антигену з'являються на завершальних етапах захворювання. Вони зберігаються тривалий час незалежно від наявності трепонем.

**Принципи діагностики.** Для діагностики залежно від стадії захворювання застосовують бактеріологічний і серологічний методи. Бактеріоскопічні дослідження здійснюють при первинному сифілісі та під час висипань при вторинному. Матеріалом для дослідження слугують виділення твердого шанкра, пунктати лімфатичних вузлів, рідини із висипань на шкірі.

Серологічні дослідження виконують, використовуючи комплекс реакцій, зокрема відбірних неспецифічних тестів з кардіоліпіновим антигеном. Цими тестами обстежують населення на зараженість сифілісом; водночас для виявлення антитіл застосовують трепонемальний антиген.

До відбірних тестів належать флокуляційні тести, а саме реакція мікропреципітації VDRL (англ. *veneral disease research laboratory*) або її аналог RPR (англ. *rapid plasma regain*) і РЗК (реакція Васермана). За їхньою допомогою визначають антитіла IgG та IgM. У РЗК застосовують кардіоліпіновий і трепонемний антигени для визначення IgG-антитіл. Відбірні тести з кардіоліпіновим антигеном у кількісному варіанті використовують для контролю ефективності лікування.

При проведенні ІФА (імуноферментний аналіз), РПГА (реакція непрямой гемаглютинації), РІФ (реакція імунофлюоресценції), РІТ (реакція іммобілізації трепонем) як антиген використовують екстракт трепонем, отриманий за допомогою ультразвуку. Це специфічні високочутливі реакції на сифіліс, які належать до діагностично підтверджуючих тестів. Через тривале збереження специфічних антитіл в організмі ці реакції не можуть бути використані для оцінки ефективності лікування.

**Лікування та профілактика.** Для лікування використовують антибіотики пеніцилінового ряду та вісмутовмісні препарати. Специфічну профілактику не проводять, а неспецифічна зводиться до пропаганди здорового способу життя, своєчасного виявлення і лікування хворих.

### Збудники лепри

**Таксономічне положення.** Збудник лепри (прокази) *Mycobacterium leprae* належить до роду *Mycobacterium*, родини *Mycobacteriaceae*, порядку *Mycobacteriales*, класу *Arabobacteria* та відділу *Actinobacteria*. Рід має 165 видів.

**Визначення.** Лепра — генералізоване хронічне захворювання, супроводжується гранулематозним ураженням шкіри і слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, нервової системи та різних внутрішніх органів.

**Історична довідка.** Збудник був відкритий у 1873 р. норвезьким ученим-медиком Герхардом Хансеном (1841–1912). Зараз у світі нараховують біля 2 млн хворих, переважно у країнах третього світу тропічного поясу. У 2000 р. ВООЗ нарахувала 91 країну з ендемічними вогнищами прокази. Так, найнебезпечніші країни Південної Азії (Індія, Бірма та Непал, де зареєстровано 70% усіх випадків захворювання), Східної Африки (Танзанія, Мадагаскар, Мозамбик), Бразилії та острівні держави південно-західної частини Тихого океану. За станом на 2007 р., на теренах України зареєстровано кілька десятків хворих, які перебувають під наглядом лікарів Одеського лепрозорію.

**Морфологічні та культуральні властивості.** *Mycobacterium leprae* — нерухома пряма або зігнута паличка із загостреними чи потовщеними кінцями. Бактерії грампозитивні, спор і капсул не утворюють, мають мікрокапсулу, добре забарвлюється за Циелем — Нельсеном. У мазках із місць уражень бактерії розташовані

паралельними групами («пачки сигар») чи в кулеподібних скупченнях до 200 мкм у діаметрі, оточеними напівпрозорою незабарвленою масою (рис. 12.46).

*M. leprae* — облігатні внутрішньоклітинні паразити людини, що не ростуть на поживних середовищах. Особливістю лепрозних клітин є наявність блілого ядра та «пінистої» цитоплазми через значний вміст ліпідів (25–40%). Наявність мікрокапсули і багатой на ліпіди щільної клітинної стінки сприяють стійкості бактеріальної клітини до дії фаголізосомних ферментів.

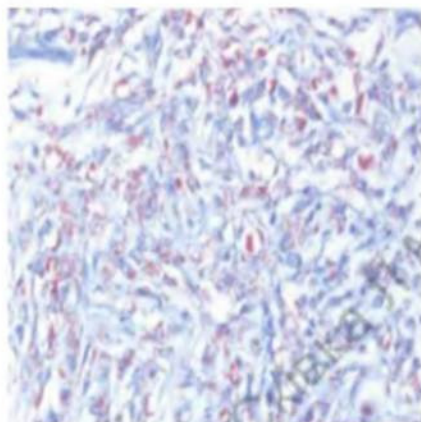


Рис. 12.46. Мікрофотографія мазка культури *Mycobacterium leprae*. Збільшення  $\times 1500$

**Біохімічні властивості.** Бактерії *M. leprae* утилізують гліцерин і глюкозу як джерела вуглеводів, містять унікальний фермент *O*-дифенолоксидазу (ДОФА-оксидаза) і продукують позаклітинні ліпіди. Ліпіди представлені фосфатидами, жирами, восками. Окрім міколової кислоти, стінки клітин містять віск (лепрозин, особливу лепрозинову кислоту) та ліпід (фтиоцералдимікоцерозат). На мембранних структурах виявлено різноманітні окисно-відновні ферменти: пероксидази, цитохромоксидази, супероксиддисмутази, сукцинатдегідрогенази.

**Епідеміологія.** Лепра належить до малокоонтагіозних антропонозних захворювань, ураження населення насамперед залежить від соціально-економічних факторів. Експериментальні ураження різних тварин (включаючи приматів) не призводять до розвитку захворювання. Єдине джерело — хвора людина, яка, кашляючи, чхаючи, розмовляючи, виділяє у середовище зі слизом або мокротою велику кількість бактерій. Особливо небезпечні хворі з антибіотикостійкою лепроматозною формою, у яких багато бактерій міститься в носовому секреті. Резервуаром *M. leprae* у природі можуть бути панцерники та різні нижчі примати, але вони не відіграють значної ролі в епідеміології захворювання для людини.

Збудник розмножується дуже повільно. Тривалість генерації становить 12–30 діб. Вирізняється тропізмом до тканин з низькою температурою. Темпе-

ратура +34–35 °С оптимальна для росту і розмноження. Токсинів не утворює, тому інтоксикація хворих відсутня.

Шляхи та механізми перачі лепри залишаються до кінця не вивченими, оскільки захворювання мало контагіозне. Основний механізм зараження — аерогенний, шлях передачі — повітряно-краплинний. Доведені можливості ураження контактним і внутрішньоутробним шляхами, однак, як правило, новонароджені, ізольовані від хворих батьків, не хворіють. Основним засобом боротьби з проказою залишається ізоляція хворого.

В експериментальних умовах до лепри сприйнятливі лабораторні миші і вихідці з Америки — дев'ятипоясні панцерники *Dasyus novemcinctus* (ряд неповнозубі ссавці, або *Cingulata*). У 80% уражених панцерників через 18–35 міс. розвивається дисемінована проказа. Клінічний перебіг захворювання і морфологічна картина при цьому відповідає лепроматозному типу лепри у людини. Проте, на відміну від людини, у броненосців швидко та інтенсивно уражується легенева тканина. У мишей після зараження у подушечку лапки (метод Шепарда) повільно відбувається локальне розмноження збудника. Генералізації процесу вдається досягти шляхом пригнічення клітинного імунітету внаслідок тимектомії. Збудник досить стійкий до факторів навколишнього середовища. Так, бактерії *M. leprae* виявляють життєздатність після 10–12 років зберігання за кімнатної температури в 40% формаліні.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Вхідними воротами інфекції стають слизові оболонки верхніх дихальних шляхів та пошкоджені шкіряні покриви. Не викликаючи помітних змін у місці проникнення, збудник поширюється в організмі хазяїна лімфогематогенним шляхом, вражає клітини шкіри і лемоцити нервових волокон. Збудник продукує фіброноактинзв'язувальний білок, який сприяє проникненню в клітини. Всі наступні патологічні зміни тканин при лепрі є наслідком імунних реакцій. Здебільшого збудник через певний час гине; хвороба може протікати латентно, не проявляючись протягом усього життя. Часто розвивається абортівна інфекція як гранульоматозні висипання. В осіб із нормальним імунним статусом лепра протікає порівняно у безпечній туберкулоїдній формі, а лепроматозна форма найбільш патогенна. Проміжне становище має недиференційована форма, що трапляється в осіб із нестійким імунітетом.

Інкубаційний період зазвичай триває 4–6 років, але його діапазон становить від 6 місяців до 30 років. Лише у 10–20% інфікованих із часом розвиваються малопомітні ознаки інфекції, у половини з них, тобто у 5–10%, формується надалі розгорнута картина захворювання. Продромальних явищ (лихоманка, слабкість, біль у кістках) може не бути. З науковою і практичною метою застосовують класифікацію Рідлі — Джоплінга, в основі якої лежить поділ хворих залежно від імунологічної реактивності, клінічних проявів, бактеріоскопічних та імунобіологічних досліджень. Лепроматозний процес розглядають як безперервний імунологічний спектр між полярною туберкулоїдною і полярною лепроматозною

формами з виділенням трьох проміжних форм. Отже, загалом виділяють п'ять клінічних форм захворювання: 1) полярну туберкулоїдну (*TT*-тип), 2) проміжну туберкулоїдну, 3) недиференційовану, 4) проміжну лепроматозну і 5) полярну лепроматозну (*LL*-тип).

Полярна туберкулоїдна форма характеризується появою на шкірі пігментованих плям або еритематозних бляшок зі зміненими тактильною, температурною та больовою чутливістю (рис. 12.47). Ця форма захворювання безпечна.



**Рис. 12.47.** Пігментні плями на шкірі приполярній туберкулоїдній формі лепри

Недиференційована форма проявляється шкіряними висипами та ураженням нервових стовбурів. Може трансформуватися у лепроматозну чи туберкулоїдну форму. Висипи — чітко обмежені плями (леприди) різного забарвлення і розмірів; короткий період гіперестезії висипів змінюється анестезією (відсутність больової та тактильної чутливості). Моно- й поліневрити звичайно супроводжуються нерівномірними потовщеннями нервових стовбурів. Унаслідок ураження променевого нерву спостерігають нечутливість у ділянці великого пальця та формування так званої «висячої кисті» (рис. 12.48).



**Рис. 12.48.** «Висяча кисть» при недиференційованій формі лепри

Епідеміологічно небезпечна полярна лепроматозна форма характеризується злоякісним перебігом, вираженою довготривалою бактеріємією, різноманітним шкіряним ураженням — від еритематозних плям до появи інфільтратів у вигляді «апельсинової шкірки» на обличчі; у ділянці інфільтратів з'являються вузли (лепроми) розмірами від 1–2 мм до 2–3 см. Ураження локалізуються переважно на обличчі та дистальних відділах кінцівок у вигляді суцільних червоно-бурих шкірок. У хворих часто випадають брови і вії, а вузли та інфільтрати часто надають своєрідного «лев'ячого» — виразу обличчя (рис. 12.49).



**Рис. 12.49.** «Обличчя лева» при полярній лепроматозній формі лепри

Характерні ураження очей — лембіти, кератосклерити, іридоцикліти — призводять до послаблення зору та сліпоти. Лімфатичні вузли збільшені, бо містять велику кількість клітин збудника, зокрема «куль». У 30 % хворих розвиваються трофічні виразки ступні (рис. 12.50).



**Рис. 12.50.** Трофічна виразка стопи

У клінічних картинах проміжних форм лепри виражено ознаки обох полярних типів. Ці форми захворювання відзначаються нестабільним станом і можуть переходити в полярну лепроматозну у нелікованих хворих або полярну туберкулоїдну форми внаслідок лікування.

**Антигенна структура.** Збудник лепри має більш виражені антигенні властивості порівняно з іншими мікобактеріями; здатний викликати клітинні реакції без додавання ад'ювантів. Гетерофільні антигени збудника такі ж, як у людей з першою групою крові та Rh-. Тому вони більш сприйнятливі до захворювання, оскільки антигенна мімікрія сприяє персистенції збудника в хазяїні.

З екстрактів *M. leprae* виділено та ідентифіковано видоспецифічний фенольний гліколіпід, до якого належить унікальний трисахарид, що складається із 3,6-ди-О-метилглюкози, 3-О-метилрамнози, 2,3-ди-О-метилрамнози. Ця сполука є ключовою антигенною детермінантою. Антитіла до фенольного гліколіпиду виявляють за допомогою методу ІФА тільки у хворих на лепру. Фенольний гліколіпід також застосовують для постановки алергічних проб і РБТЛ.

**Імунітет.** Імунітет при лепрі відносний. В ендемічних зонах при часто повторюваному масивному суперінфікуванню захворювання може розвинути на фоні наявного природного і набутого імунітету. Провідну роль відіграє клітинний імунітет. У хворих на полярну лепроматозну форму розвивається анергія (відсутність реакції на подразник), зумовлена розвитком толерантності. Макрофаги не обмежують розмноження та поширення по організму бактерій *M. leprae*. Пригнічення клітинних реакцій імунітету при LL-формі захворювання збігається з високими титрами гуморальних антитіл до антигенів збудника. При TT-формі захворювання, навпаки, антитіла мають низькі титри, а клітинні реакції імунітету добре виражені.

**Принципи діагностики.** Застосовують бактеріоскопічне і серологічне дослідження. Матеріалом для дослідження слугують зішкреби слизової оболонки носової перетинки та шкіри, мокрота, пунктати лімфатичних вузлів, виділення тканинної рідини. Мазки забарвлюють за Цилям – Нельсеном; звертають увагу на наявність будь-яких кислотостійких бактерій. При сумнівних результатах здійснюють біологічну пробу на мурчаках (вони чутливі до *M. tuberculosis* і резистентні до *M. leprae*).

Бактеріоскопія зішкребів важлива при полярній лепроматозній формі, оскільки велику кількість клітин збудника виявляють у всіх висипах. Збудників при полярній туберкулоїдній формі у зішкребах виявляють дуже рідко, тому вирішальне значення має гістологічне дослідження біоптатів шкіри і слизових оболонок, яке дає змогу виявити збудника та визначити структуру гранульом. Серологічна діагностика ґрунтується на виявленні антитіл до фенольного гліколіпиду в ІФА.

Допоміжне значення має вивчення імунного статусу хворого, в тому числі проведення реакції РБТЛ з фенольним гліколіпідом і лепромінова проба. Для проведення лепромінової проби використовують лепромін А, отриманий із

тканин заражених на лепру панцерників. У хворих на полярну лепроматозну форму ця проба завжди негативна, тобто немає клітинних імунних реакцій. У хворих на полярну туберкулоїдну форму і більшості здорових людей вона завжди позитивна, тобто діагностичного значення не має. Лепромінова проба свідчить про стан імунологічної реактивності макроорганізму до лепроміну А. Внутрішньошкірне введення 0,1 мл лепроміну А викликає розвиток ранніх (через 48 год.; реакція Фернадеса) та пізніх (через 3–4 тижні; реакція Міцуди) реакцій. Вони становлять собою відповідь на лепрозний корпускулярний антиген і важливі для диференціації типів лепри і відповідно прогнозу перебігу захворювання.

**Лікування та профілактика.** Здійснюють інтенсивну і тривалу хіміотерапію впродовж 3–10 років, часто протягом усього життя хворого (при лепроматозній формі). Основними протилепрозними засобами є препарати сульфонового ряду: дапсон, солюсульфон, диуцифон, разом із якими застосовують рифампіцин, клофазимін, фторхінолони (офлоксацин). Навіть після багаторічної терапії сульфонами і повного регресу шкіряних проявів лепри життєздатні *M. leprae* продовжують виявляти в периферійних нервах і поперечно посмугованих м'язах.

Препаратів для специфічної профілактики лепри не розроблено. У населення ендемічних районів для підсилення імунітету використовують вакцину BCG, складова частина якої — лепромін А. Попередньо проводиться перевірка за допомогою лепромінової проби. Великі надії покладають на розробку генно-інженерних вакцин із умовно-патогенних мікобактерій, які мають антигенну подібність із *M. leprae*, а також вакцин з використанням специфічних антигенів самого збудника.

### 12.2.2. Загальна характеристика бактеріальних зоонозних інфекцій

**Зоонози (антропозоонози)** — група інфекційних, переважно трансмісивних, захворювань, збудники яких зберігаються, розмножуються та циркулюють у довіллі незалежно від людини. Хазяями завжди є людина та різні види тварин, переносниками — наземні членистоногі (тип *Arthropoda*): кліщі (клас Павукоподібні — *Arachnida*, підклас Кліщі — *Acari*) та комахи (клас *Insecta*, або *Ectognatha*). Збудників облігатно-трансмісивних захворювань від одного хазяїна до іншого передають лише членистоногі; факультативно-трансмісивні хвороби поширюються, окрім переносників, ще й іншими шляхами (аліментарним тощо). Більшість зоонозів мають природні або антропогенні вогнища (місця постійного поширення).

Вогнище інфекції — ділянка території географічного ландшафту, де серед тварин циркулює збудник, який передається переносниками. Вогнище, в якому наявні всі три компоненти, називають діючим; за відсутності хоча б одного з них (наприклад, збудника) вогнище вважають згаслим, або потенційним. У довіллі

незалежно від людини існують *природні вогнища* зоонозних інфекцій (чума, туляремія, лістеріоз, рикетсіози, геморагічні лихоманки тощо). *Антропургічні* (від грец. *антропос* — людина; *ергон* — діяльність), або синантропні, вогнища виникають внаслідок людської діяльності, наприклад, у населених пунктах (сибірська виразка, бруцельоз, туберкульоз, сальмонельози, лептоспірози, орнітоз тощо).

### Збудники стрептококових інфекцій

**Таксономічне положення.** Збудники стрептококових інфекційних захворювань належать до родів *Streptococcus* (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*<sup>1</sup>) родини *Streptococcaceae*, та *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*), родини *Enterococcaceae*; обидві родини належать до порядку *Lactobacillales*, класу *Bacilli*, відділу *Firmicutes*. Рід *Streptococcus* налічує близько 100 видів, *Enterococcus* — 50 видів.

**Визначення.** Стрептококові інфекції — група гострих і хронічних захворювань різноманітної етіології, що вирізняються запаленням, інтоксикацією та лихоманкою.

**Історична довідка.** Захворювання стрептококової етіології, зокрема бешиху, вперше описав Гіппократ у V ст. до н.е. Його дані про симптоми стрептококозів актуальні й сьогодні. Австрійський хірург Теодор Білрот (1829–1894) у 1874 р. описав рід *Streptococcus* і кілька видів цих бактерій, а 1884 р. Алан Розенбах виділив серед стрептококів серологічну групу А.

У 1553 р. італійський лікар Джовані Філіп Інграсія (1510–1580) описав скарлатину як самостійне захворювання під назвою *rossalia* або *rosania*. Клінічні симптоми скарлатини докладно дослідив у 1827 р. англійський педіатр Ричард Брайт (1789–1858). Стрептококова етіологія захворювання доведена у 1883 р. німецьким дослідником Фрідріхом Феляйсеном (1854–1924), який уперше отримав чисту культуру цього мікроорганізму.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Клітини кулеподібної чи овальної форми, розташовані парами або у вигляді ланцюжків різної довжини (рис. 12.51).

Ці бактерії — факультативні анаероби та капнофіли (організми, яким для підтримки життєдіяльності необхідний вуглекислий газ у концентраціях 10–15%). Ростуть в інтервалі температур +25–45 °С. Вимогливі до поживних субстратів; розмножуються на кров'яних чи цукрових середовищах. На поверхні щільних середовищ утворюють дрібні колонії, на рідких — характеризуються придонним ростом, залишаючи середовище прозорим. На кров'яному агарі розрізняють колонії  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів, оточених невеликою зоною гемолізу з зеленувато-сірим відтінком (рис. 12.52);  $\beta$ -гемолітичних, оточених прозорою зоною гемолізу; не гемолітичних, які не змінюють колір субстрату (рис. 12.53).

<sup>1</sup> У науковій літературі цей вид часто фігурує з неправильною назвою — «*S. sanguis*».



Рис. 12.51. Мікрофотографія клітин *Streptococcus pyogenes*. Пофарбовано за Грамом. Збільшення  $\times 1150$



Рис. 12.52.  $\alpha$ -гемоліз середовища з кров'ю навколо колоній *Streptococcus pyogenes*



Рис. 12.53.  $\beta$ -гемоліз середовища з кров'ю навколо колоній *Streptococcus agalactiae*

**Біохімічні властивості.** Ферментативна активність нижча, ніж у стафілококів. Це каталазонегативні хемоорганотрофи з метаболізмом бродильного типу; клінічно важливі види ферментують глюкозу з утворенням молочної кислоти.

**Епідеміологія.** Джерелом інфекції є латентні бактеріоносії, рековалесценти, хворі люди й тварини. Основний шлях поширення збудників — повітряно-краплинний, рідше — контактний. За колом хазяїнів їх поділяють на три групи:

1. Патогенні тільки для людини стрептококи серогрупи А різних місць локалізації (*S. pyogenes*).

2. Патогенні й умовно-патогенні для людини і тварин стрептококи серогруп В та D (*S. agalactiae*, *S. feccalis* та ін.).

3. Умовно-патогенні стрептококи лише ротової порожнини людини (*S. mutans*, *S. mitis* тощо).

Стрептококи, як умовно-патогенні мікроорганізми, не мають органного тропізму; тому для викликаних ними інфекцій характерна множинність механізмів, шляхів і факторів передачі, хоча домінує аерогенна передача повітряно-краплинним шляхом. Дуже часто стрептококова інфекція розвивається на фоні вторинних імунodefіцитів. Багато непатогенних видів належать до нормофлори порожнини рота, шкіри, кишечника, верхніх дихальних шляхів.

Стойкість до факторів довкілля у стрептококів нижча, ніж у стафілококів. Більшість стрептококів, за винятком ентерококів, гине при нагріванні до +56 °С за 30 хв., при кип'ятінні — миттєво. Вони добре витримують висушування, особливо в білковому середовищі, але швидко втрачають вірулентність. Більшість стрептококів чутлива до дії антисептиків, дезінфектантів, β-лактамних антибіотиків і макролітів. Усі штами групи А високочутливі до антибіотиків пеніцилінового ряду і не набувають стійкості до них.

**Фактори патогенності** — це мікрокапсула, компоненти клітинної стінки, ферменти агресії й токсини. Фібрилярний білок, або білок М, — основний фактор патогенності. Він характеризується антифагоцитарною дією; зв'язує фібриноген, фібрин і продукти його деградації. Капсула захищає бактерію від фагоцитозу, сприяючи адгезії до епітелію. С5а-пептидаза інактивує потужний хемоатрактант — С5а-компонент комплементу. С-холінвімсна тейхоева кислота клітинної стінки специфічно взаємодіє з С-реактивним білком, як наслідок, відбуваються активація комплементу і вивільнення медіаторів гострої фази запалення.

Стрептококи продукують ферменти агресії (стрептолізини S і O, стрептокіназа, гіалуронідаза, ДНКазі, НАДазі) та еритрогенні токсини. Стрептолізин O викликає гемоліз еритроцитів і має кардіотоксичну дію; стрептолізин S порушує лізосоми й мембрани мітохондрій, викликаючи деструкцію тканин. Стрептококи групи А продукують:

- ДНКазі чотирьох типів (А, В, С, D);
- стрептодорназу і гіалуронідазу I та II типів;
- нікотинамідаденіндинуклеатидазу, яка має кардіотоксичну і лейкоцитоксичну властивості;
- кардіогепатичний токсин;
- стрептокіназу (фібринолізин).

Гіалуронідаза сприяє поширенню бактерій у сполучних тканинах та проявляє антигенні властивості. Стрептокіназа сприяє розчиненню фібрину, який обмежує місцеве вогнище запалення, що може призвести до генералізації інфекції. Кардіогепатичний токсин бере участь у розвитку патологій міокарду і діафрагми та утворенні гранульом (вогнище продуктивного запалення у формі щільного вузла) у печінці. Очищену суміш стрептокінази, стрептодорнази та інших про-

теолітичних ферментів стрептококів застосовують для розсмоктування тромбів, фібринозних і гнійних ексудатів.

Еритрогенні (пірогенні) токсини подібні до таких стафілоків. Їх поділяють на групи А, В і С. Вони проявляють пірогенну активність, безпосередньо впливаючи на гіпоталамус, а також призводять до розвитку висипань на шкірі. Ці токсини мають властивості суперантигенів, справляючи мітогенний ефект на Т-клітини, і стимулюють секрецію макрофагами потужних медіаторів септичного шоку — ІЛ-1 й фактора некрозу пухлин.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Стрептококи викликають опортуністичну інфекцію з патогенезом, зумовленим дією власних факторів патогенності. Клінічні прояви захворювання можуть бути найрізноманітніші залежно від морфо-функціональних особливостей ураженого органу.

Стрептококові інфекції поділяють на:

- гострі захворювання, для яких стрептококи слугують головними збудниками: скарлатина, ангіна, імпетиго (поверхнева піодермія з утворенням пустул, які, висихаючи, утворюють кірку; рис. 12.54), бешиха, післяпологовий сепсис, гломерулонефрит, бактеріальні ендокардити;

- хронічні захворювання, при яких стрептококи — головні або єдині збудники: ревматизм (інфекційно-алергічне захворювання з системним ураженням сполучної тканини, переважно уражує серцево-судинну систему) і хронічний тонзиліт;

- гострі та хронічні захворювання, для яких стрептокок є одним з інших багатьох збудників: різні гнійнозапальні процеси.

Характерною ознакою розвитку скарлатини слугує поява блідого носогубного трикутника на фоні яскраво-червоних підборіддя та щік (рис. 12.55).



Рис. 12.54. Імпетиго на обличчі



Рис. 12.55. Скарлатина

Стрептококове імпетиго вирізняється золотистим кольором утворених кірок. Гнійні пухири з'являються спочатку навколо носа та губ, а потім поширю-

ються на інші частини тіла. Майже у 80 % випадків етіологічним фактором при захворюванні на ангіну стають бета-гемолітичні стрептококи групи А — різні штами *Streptococcus pyogenes*. Воротами інфекції слугують лімфоїдні утворення ротоглотки — кільця Пирогова.

Проникнення стрептококів через пошкоджену шкіру та слизові оболонки може призвести до розвитку флегмони, а ураження лімфатичних судин — лімфаденіту.

**Антигенна структура.** Стрептококи мають кілька типів антигенів, що дає підстави диференціювати види та штами. За полісахаридними антигенами цих бактерій поділяють на 20 серогруп, які позначають літерами латинського алфавіту, від А до V. За специфічністю білкових антигенів (*M*, *P*, *T*) всередині серогруп виділяють серовари. Білок *M* — типоспецифічний антиген, що проявляє властивості суперантигена, викликаючи поліклональну активацію лімфоцитів та утворення антитіл.

**Імунітет.** Постінфекційний імунітет нестійкий і ненапружений, подібно до інших опортуністичних інфекцій.

**Принципи діагностики.** Лабораторна діагностика включає бактеріологічний та серологічний методи, а при підозрі на пневмококову інфекцію — додатково бактеріоскопічний і біологічний. Матеріалами для дослідження слугують гній, кров, сеча, слиз із горла та носа. Бактеріоскопію мазків із дослідного матеріалу не здійснюють, оскільки стрептококи розташовано поодиноці, парами, тетрадами і тому не піддаються видовій діагностиці.

Для виділення чистої культури матеріал засівають у чашки Петрі з кров'яним агаром. Колонії описують за наявністю чи відсутністю зон гемолізу. Заключним етапом бактеріологічного дослідження є ідентифікація виділеної культури за антигенними властивостями в реакції преципітації з власним полісахаридним преципітиногеном та антисироватками до серотипів А, В, D.

Типування стрептококів групи А за наявністю антигенів проводять при проведенні епідеміологічного аналізу. Типування за *T*-антигенами здійснюють в реакції аглютинації на склі з *T*-антисироватками, а за *M*-антигенами — у реакції преципітації в рідкому середовищі з типоспецифічними адсорбованими *M*-антисироватками. Стрептококи необхідно диференціювати від ентерококів; для останніх характерні такі діагностичні ознаки:

- здатність рости в діапазоні температур +10–45 °С;
- стійкість до високих концентрацій NaCl;
- стійкість до дії пеніциліну.

Серологічний метод діагностики застосовують у випадках хронічної інфекції (для підтвердження діагнозу ревматизму), особливо якщо у хворого внаслідок терапії антибіотиками не вдається виділити збудника. Для цього в ході РЗК (реакція зв'язування комплементу) визначають наявність у крові стрептококового антигену та специфічних антитіл до токсинів, зокрема до стрептолізіну O, у реакціях зв'язування комплементу або преципітації, а також С-реактивного білка.

Останніми роками при діагностиці стрептококових інфекцій використовують полімеразну-ланцюгову реакцію (ПЛР).

При пневмококовій інфекції, щоб виділити чисту культуру збудника, проводять біопробу — внутрішньочеревно заражають білих мишей матеріалом від хворого. При змішаній інфекції, викликаній асоціацією пневмоків з іншими умовно-патогенними мікроорганізмами, наприклад клебсієлами, виділити чисту культуру біологічним методом не вдається.

**Лікування та профілактика.** При виділенні від хворого стрептокока групи А препаратом вибору слугує пеніцилін. Серед пневмоків часто зустрічаються резистентні до пеніцилінів штами. В такому випадку проводять хіміотерапію антибіотиками, до яких виявлена чутливість мікроорганізму (левоміцетин, ванкоміцин, рифампіцин тощо).

Для специфічної профілактики розроблена полівалентна вакцина, яка містить 23 різних полісахаридних антигенних сероварів, що викликають 90 % пневмококових інфекцій. Імунізацію призначають групам підвищеного ризику і здійснюють дворазово з 5–10-тирічним інтервалом. Неспецифічна профілактика зводиться до дотримання загальних санітарно-гігієнічних норм.

### Збудники стафілококової інфекції

**Таксономічне положення.** Стафілококи належать до роду *Staphylococcus*, родини *Staphylococcaceae*, порядку *Bacillales*, класу *Bacilli* та відділу *Firmicutes*. Рід *Staphylococcus* налічує близько 50 видів, з яких лише три пов'язані з організмом людини: *S. aureus* (золотистий стафілокок), *S. epidermidis* (епідермальний стафілокок) і *S. saprophyticus* (сапрофітний стафілокок).

**Визначення.** Стафілококові захворювання включають розвиток пневмонії, сепсису, ангіни, ентероколіту; гнійно-запальні ураження шкіри і підшкірної клітковини, уrogenітальної, травної та центральної нервової систем; отруєння ентеротоксином.

**Історична довідка.** Стафілококи відкрив у 1878 р. відомий німецький бактеріолог Роберт Кох (1842–1910). У 1880 р. знаменитий французький мікробіолог Луї Пастер (1822–1895) уперше виділив культуру стафілокока із гною фурункула. Родову назву *Staphylococcus* (від грец. *стафіле* — виноградне гроно) запропонував шведський хірург Олександр Отстон (1844–1929) у 1881 р.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Це кулясті нерухомі грампозитивні бактерії діаметром 0,5–1,5 мкм. Клітини поділяються в різних площинах, утворюючи скупчення у вигляді гроз винограду, звідки і наукова назва роду (рис. 12.56). Стафілококи — факультативні анаероби, які на простих поживних середовищах краще ростуть в аеробних умовах, а також каталазопозитивні та оксидазонегативні хемоорганотрофи з окислювальним і ферментативним метаболізмом.

Температурний оптимум розмноження і росту становить  $+35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  при  $\text{pH} = 4,2-9,3$ . Клітини добре витримують підвищений осмотичний тиск, тому розроблені елективні середовища з високим вмістом (6–10%) хлориду натрію, а саме жовтково-сольовий (ЖСА) та молочно-сольовий агарі (МСА). На жовтково-сольовому агарі виростають колонії, оточені райдужним вінком внаслідок накопичення лецитовілази (рис. 12.57).

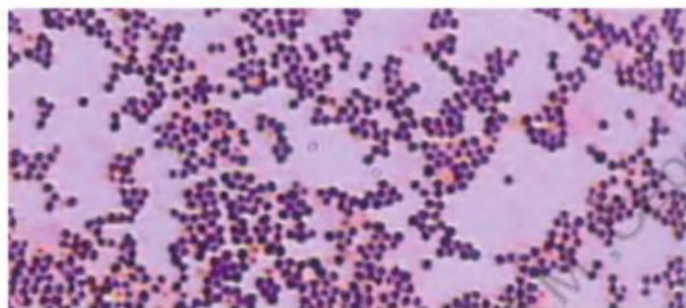


Рис. 12.56. Мікрофотографія клітин *S. aureus*. Пофарбовано за Грамом. Збільшення  $\times 1150$



Рис. 12.57. Колонії *S. aureus* на жовтково-сольовому агарі (навколо колоній утворюється ореол внаслідок продукції стафілококами лецитовілази). Збільшення  $\times 3$

На поверхні щільного середовища утворюються округло-опуклі золотисті, білі або лимонно-жовті колонії з рівними краями. Колір колоній зумовлений наявністю ліпохромного пігменту, що не є видовою ознакою; забарвлення розвивається лише за наявності кисню і найбільш виражене на середовищах, які містять кров, вуглеводи або молоко. Стафілококи, розмножуючись, викликають рівномірне помутніння рідких середовищ. Колонії цих бактерій на кров'яному агарі утворюють зону гемолізу (рис. 12.58).

**Біохімічні властивості.** Стафілококи проявляють високу біохімічну активність, а саме:

- продукують каталазу;

- на середовищі з глюкозою більшість штамів утворює ацетоїн;
- відновлюють нітрати до нітритів;
- гідролізують білки та жири;
- в аеробних умовах окислюють вуглеводи до оцтової кислоти та вуглекислого газу;
- коагулазопозитивні штами ферментують манітол, продукують гемолізін та різноманітні токсини.



**Рис. 12.58.** Гемоліз середовища з кров'ю навколо колоній *S. aureus*

Специфічною родовою ознакою є ферментація глюкози в анаеробних умовах з утворенням молочної кислоти, що дає змогу диференціювати стафілококів і мікрококів.

**Епідеміологія.** Стафілококи мешкають на шкірі та слизових оболонках людини і тварин. *S. aureus* має широке коло хазяїв (людина, домашні птахи, свині, велика рогата худоба, вівці, собаки, голуби, зайці). Стафілококи досить резистентні до факторів навколишнього середовища:

- переносять висушування до 6 місяців, зберігаючи вірулентність;
- не втрачають життєздатність на пилових частках упродовж 2–3 місяців;
- стійкі до повторних заморожування та розморожування;
- під прямим сонячним світлом гинуть лише через 4–5 хв.;
- стійкі до нагрівання — за +70–80 °С гинуть через 20–30 хв., за +150 °С — за 10 хв.

Стафілококи чутливі до дії антисептиків та дезінфектантів. Наприклад, внаслідок дії 15% розчину хлораміну вони гинуть через 2–5 хв., а 3% розчину фенолу — через 15–20 хв., але резистентні до дії чистого етанолу. Механізми передачі: аспіраційний, контактний та фекально-оральний.

У поширенні стафілококових інфекцій основну роль відіграють хворі з ураженнями шкіри, а також латентні бактеріоносії. Ці мікроорганізми локалізуються

на слизових верхніх дихальних шляхів, особливо передніх відділів носових ходів. Найчастіше носіями, особливо госпітальних штамів, стає медичний персонал лікувально-профілактичних закладів. Контактна передача може відбуватися через нестерильні медичні інструменти, аліментарним шляхом з продуктами харчування, аерогенно, а також парентерально при ін'єкціях.

**Фактори патогенності.** Стафілококи за ступенем патогенності поділяють на коагулазопозитивні та коагулазонегативні. До коагулазопозитивних належать *S. aureus* і *S. intermedius*. *S. aureus* патогенний для всіх хазяїв, а *S. intermedius* — лише для тварин. Серед коагулазонегативних *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*. Усі вони патогенні для людей, а *S. epidermidis* — також і для тварин. Стафілококи належать до умовно-патогенних мікроорганізмів. Фактори патогенності: мікрокапсула, окремі компоненти клітинної стінки, ферменти агресії і токсини.

Мікрокапсула захищає бактерії від фагоцитозу поліморфно-ядерними фагоцитами, сприяє адгезії мікроорганізмів та їх поширенню по тканинах, а також створює стійкість до фагів. Компоненти клітинної стінки стимулюють розвиток запальних реакцій: підсилюють синтез ІЛ-1 макрофагами та активують систему комплементу. *Тейхоєві кислоти* запускають активацію комплементу за альтернативним шляхом та забезпечують адгезію до епітеліальних поверхонь. Білок *A* неспецифічно зв'язує *Fc*-фрагменти молекул *IgG*, що активує компоненти комплементу за класичним та альтернативним шляхами; посилює активність природних кілерів; гальмує фагоцитоз, що призводить до уповільнення елімінації бактерій. Активація комплементу викликає прояви ряду місцевих і системних реакцій, наприклад, анафілаксії (швидкий і тяжкий прояв алергічної реакції на повторне введення в організм будь-якого алергена) та розвитку місцевої тканинної анафілаксії, або феномена Артюса.

Французький імунолог Моріс Артюс (1862–1945) у 1903 р. описав місцеву алергічну реакцію (гіперемія шкіри) на повторне підшкірне або внутрішньом'язеве введення лікарських речовин білкової природи. Якщо продовжувати подібне лікування, то може розвинути важке алергічне захворювання.

Ферменти агресії проявляють різноманітну дію та відіграють суттєву роль в патогенезі захворювання, а саме:

- *каталаза* захищає бактерії від дії кисень-залежного фагоцитозу;
- *$\beta$ -лактамаза* руйнує молекули  $\beta$ -лактамових антибіотиків;
- *ліпази* полегшують адгезію і проникнення в тканини;
- *плазмокоагулаза* призводить до утворення навколо бактеріальних клітин фібринозної плівки (фібриновий чохол), яка, знижуючи активність стафілокока, захищає його від факторів імунітету, зокрема від фагоцитозу; високі концентрації коагулази в організмі хворого призводять до зниження інтенсивності згортання крові, порушення гемодинаміки та прогресуючого кисневого голодування тканин;
- *фібринолізин* руйнує фібринозну плівку, що сприяє інвазії мікробів, тобто генералізації інфекції;

- *гіалуронідаза*, руйнуючи гіалуронову кислоту, сприяє поширенню стафілококів у тканинах;
- *лецитиназа* знищує лецитин клітинних мембран лейкоцитів та інших клітин, що призводить до лейкопенії.

Стафілококи продукують фактори патогенності, а саме *гемолізину*. Чотири антигенні типи гемолізину викликають повний гемоліз середовищ із кров'ю. Золотисті стафілококи здатні синтезувати всі чотири типи гемолізину. *α-гемолізину* (*α-токсини*) найчастіше виявляють у бактерій, виділених із клінічних зразків. Ці речовини не діють на еритроцити людини, але лізують червонокривці баранів. При внутрішньовенному введенні *α-гемолізину* викликають шкірні некротичні реакції і загибель піддослідних тварин. Інший токсин, а саме холодовий *β-гемолізину* (*сфінгомеліназа*), помірно діє на еритроцити людини при низьких температурах. *γ-гемолізину* (двокомпонентний гемолізину) — помірно активний щодо еритроцитів людини, що не проявляється на кров'яному агарі, оскільки один із компонентів інактивує полімери агару. *δ-гемолізину* — агрегат із низькомолекулярних сполук, викликає цитотоксичність широкого спектру.

Серед токсинів найбільше значення мають:

- *ексфоліатини А і В* зумовлюють розвиток синдрому «обпеченої шкіри»;
- токсин *синдрому токсичного шоку (TSST-1)* інгібує всмоктування води, активуючи синтез цАМФ;
- *лейкоцидин* (*δ-токсин*) діє цитотоксично на поліморфно-ядерні лейкоцити;
- *ентеротоксини А і F* зумовлюють розвиток харчових інтоксикацій.

До факторів патогенності, які продукують стафілококи, належать також *ентеротоксини* — білки з молекулярними масами 26–34 кД. Ці речовини характеризуються антигенною специфічністю, термостабільністю, стійкістю до дії формаліну, травних ферментів та значень рН = 4,5–10,0. Ентеротоксини мають властивості *суперантигенів*. Це речовини переважно бактеріального походження, здатні викликати неспецифічні поліклональні реакції. Суперантигени не процесуються в антиген-презентуючих клітинах, викликають інтенсивну проліферацію Т-клітин із виділенням великої кількості ІЛ-2, викликають загальну інтоксикацію організму.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Стафілококи, як і всі умовно-патогенні мікроорганізми, викликають опортуністичну інфекцію переважно в імуніокомпромісних хазяїв. Воротами інфекції слугують пошкоджені шкіряні покриви, де розвиваються вогнища запалення часто з утворенням густого гною, що супроводжуються запально-некротичними змінами. Коли захисні механізми хазяїна не здатні локалізувати інфекцію у межах шкіри і підшкірної клітковини, стафілококи лімфогенним та гематогенним шляхами поширюються організмом і можуть зумовити розвиток сепсису (зараження крові). Стафілококи позбавлені органного тропізму, тому вражають різні органи і тканини. Інкубаційний період триває кілька діб. Виділяють наступні нозологічні форми, при яких етіологічним фактором є стафілокок:

1. Захворювання шкіри і підшкірної клітковини можуть проявлятися як фурункули, сикози, піодермії, абсцеси, флегмони тощо.

Фурункул (від лат. *furunculus* — чиряк) — гостре гнійно-некротичне запалення тканин волосяної сумки (рис. 12.59).

Сикоз (від грец. *сикозис* — виразкуватість) — одночасне хронічне гнійне запалення багатьох фолікулів волосистих частин тіла (голови тощо).

Піодермія (від грец. *πιον* — гній і *дерма* — шкіра) — гнійне запалення значних ділянок шкіри, зазвичай голови. Одна із форм піодермії має назву імпетіго (від лат. *impetigo* — струпи) (рис. 12.60). Хворіють переважно діти до 5 років. На тілі з'являються заповнені серозною рідиною пухирі, які з часом лускають. Згодом на їхньому місці розвиваються кірки, які не мають золотистого кольору, на відміну від уражень, викликаних *Streptococcus pyogenes*.

Абсцес (від лат. *abscessus* — гнійник) — наповнена гноєм оточена капсулою порожнина в тканинах тіла; зазвичай розвивається в підшкірній клітковині.

Флегмона (від грец. *флегмона* — жар, запалення) — гостре запалення клітковини, не оточене капсулою і без чітких меж (рис. 12.61).



Рис. 12.59. Фурункул



Рис. 12.60. Імпетіго на обличчі

2. Синдром обпеченої шкіри становить собою генералізований дерматит (рис. 12.62), зумовлений штамами золотистого стафілокока, які продукують особливий токсин — ексфоліатин. На нього страждають переважно новонароджені (хвороба Рітера) (рис. 12.63) і діти до 5 років. Дорослі хворіють рідко. Захворювання у новонароджених починається з почервоніння шкіряного покриву, висипання у вигляді водянистих пухирців, тріщинок, що незабаром переходить у форму пластинчастого лущення. Іноді розвиваються бешихоподібні висипи з утворенням великих пухирів, які лускають. При цьому шкіра набуває багряного відтінку, нагадуючи обпечену, звідки і назва захворювання. За симптомами він нагадує синдром Лайела — алергічну реакцію на лікарські препарати у вигляді дерматиту.



**Рис. 12.61.** Флегмона



**Рис. 12.62.** Синдром обпеченої шкіри

3. Ураження кісток і суглобів (остеомиєліти, артрити) розвиваються як прояви стафілококового сепсису.

4. Синдром токсичного шоку часто розвивається після пологів. Він супроводжується високою температурою, блювотою, діареєю, м'язовими болями, гіпотонією, висипами на шкірі. Його викликає стафілококовий ендотоксин.



**Рис. 12.63.** Синдром Рітера

5. Ангіна клінічно мало відрізняється від стрептокової, однак часто супроводжується появою дрібноточкових висипів на шкірі. Вона погано піддається лікуванню антибіотиками.

6. Ендокардит є результатом гематогенної десимінації збудника. Стафілококи становлять другу за частотою причину ендокардитів. Захворювання переважно розвивається у наркоманів та осіб похилого віку, нерідко у госпіталізованих через будь-яке хронічне захворювання та після хірургічних втручань. Ендокардит починається зі значного підвищення температури і порушень серцевої діяльності.

7. *Пневмонія та плеврити* стафілококової етіології становлять біля 10 % випадків гострих пневмоній. Вони можуть бути первинними або розвиватися як ускладнення при сумісних інфекціях (грип, парагрип, аденовірусні захворювання, кір, мікоплазмоси). Клінічно стафілококові пневмонії вирізняються тяжким перебігом.

8. *Гострі ентерити й ентероколіти* розвиваються у хворих на інші недуги, що отримують антибіотики широкого спектру дії (частіше тетрацикліни). Хвороба починається раптово на 5–6-ту добу лікування з підвищення температури, симптомів загальної інтоксикації і розладів кишечника. Гострі стафілококові ентерити супроводжуються інтенсивною втратою рідини, що призводить до зневоднення.

9. *Менінгіт та абсцес мозку* звичайно виникають внаслідок стафілококового сепсису.

10. *Захворювання сечовидільних шляхів* частіше зумовлені сапрофітним стафілококом, який викликає до 20 % первинних інфекцій сечовидільних шляхів молодих жінок.

12. *Сепсис* (загальне отруєння) розвивається при потраплянні в кров значної кількості стафілококів із вогнищ гнійного запалення.

**Антигенна структура.** Антигенні властивості проявляють пептидоглікан, білок А, тейхоеві кислоти клітинної стінки, типоспецифічні антигени, пластівцевоутворювальний фактор і капсула бактерій. Тейхоеві кислоти слугують видоспецифічними антигенами: для *S. aureus* — рибіттейхоева, *S. epidermidis* — гліцеринтейхоева; у *S. saprophyticus* виявлено обидві кислоти.

**Імунітет.** Постінфекційний імунітет характеризується як клітинно-гуморальний, нестійкий і ненапружений. Організму здорової людини притаманна значна стійкість до стафілококів. Після перенесення стафілококової інфекції в крові з'являються антитоксини. При контактах зі стафілококами з довкілля, а також внаслідок перенесених захворювань індукується гуморальна імунна відповідь у вигляді антитіл на антигени, токсини та ферменти мікробних клітин. Клітинна імунна відповідь проявляється у пригніченні фагоцитозу. Стійкість до фагоцитозу у вірулентних штамів *S. aureus*, можливо, пов'язана з їх властивістю утворювати капсулу *in vivo*, а також з продукцією коагулази, що спричинює утворення навколо бактерій фібринової сітки. Білок А запобігає фагоцитозу, зв'язуючись із Fc-фрагментами IgG. При стафілококовій інфекції мають значення секреторні IgA, що забезпечують місцевий імунітет слизових оболонок.

**Принципи діагностики.** Лабораторну діагностику здійснюють бактеріологічним і серологічним методами. Бактеріологічний метод включає бактеріоскопію, виділення чистої культури збудника і його ідентифікацію із визначенням чутливості до антибіотиків та хіміопрепаратів, дослідження крові, мокрот, фекалій. Гній досліджують бактеріоскопічно з подальшим висівом на поживні середовища. Після виділення чистої культури визначають видову належність.

Для ідентифікації *S. aureus* виявляють наявність основної ідентифікаційної ознаки — плазмокоагулази. Для цього необхідно провести посів культури в цитратну плазму; результати обраховують через 24 год. При наявності плазмокоагулази відбувається коагуляція з утворенням згустку фібрину. Далі визначають наявність гемолізину та ДНКази, відмічають появу зон  $\alpha$  або  $\beta$ -гемолізу навколо колоній на кров'яному агарі. Для підтвердження належності виділеної культури до найбільш агресивного виду *S. aureus* її висівають у середовище з манітом. При розщепленні маніту утворюються кислі продукти, які змінюють колір середовища. Наступний етап — це фаготипування. Міжнародний набір фагів (21 тип) наносять на посів культури окремими краплями, попередньо розкресливши дно чашки на квадрати.

Лабораторний аналіз обов'язково включає чутливість виділеної культури до антибіотиків. Серологічна діагностика заснована на імунологічному дослідженні сироватки крові. Її застосовують головним чином у випадках хронічної інфекції, особливо, якщо хворий отримав потужну антибіотикотерапію і виділити збудника не вдається. Для цього звичайно визначають титр анти- $\alpha$ -токсину в сироватці крові і, за необхідності, титр антитіл до рибіттейхоевої кислоти.

**Лікування та профілактика.** Загальні принципи лікування полягають у комплексній терапії, яка включає хірургічне втручання, антибіотикову та імунотерапію. Комбіновані препарати, які містять блокатори  $\beta$ -лактамази, наприклад, амоксиклав (амоксцилін у комбінації з клавілановою кислотою), найбільш ефективні. Окрім того, з лікувальною метою застосовують такі препарати і вакцини:

1. Вакцина стафілококова суха для імунотерапії — комплекс антигенів із інактивованих стафілококів (*S. aureus*).

2. Вакцина стафілококова лікувальна рідка — комплекс розчинних термостабільних антигенів, виділених із стафілокока водно-фенольною екстракцією.

3. Імуноглобулін — очищена і концентрована імунологічно активна білкова фракція, виділена із людської плазми або сироватки.

4. Бактеріофаг стафілококовий рідкий — стерильний фільтрат фаголізата вакцинних штамів стафілокока.

5. Анатоксин стафілококовий очищений — фільтрат бульйонної культури стафілокока, стерилізований за допомогою теплого водяного розчину формаліну та очищений від баластних білків.

Здійснюють комплекс заходів неспецифічної профілактики, спрямованих на ліквідацію джерела інфекції, а саме виявлення, ізоляцію та лікування хворих і носіїв. Необхідні регулярні обстеження медперсоналу на носійство. У медичних установах треба дотримуватися санітарно-гігієнічного режиму, правил асептики, антисептики, дезінфекції і стерилізації. Специфічна профілактика полягає у створенні штучного набутого активного імунітету шляхом вакцинації стафілококовим анатоксином. Замість цього часто вводять стафілококову вакцину.

## Збудник туберкульозу

**Таксономічне положення.** Збудники туберкульозу належать до роду *Mycobacterium*, родини *Mycobacteriaceae*, порядку *Mycobacteriales*, класу *Actinobacteriata* відділу *Actinobacteria*. До роду *Mycobacterium* зараховано 165 видів, із яких туберкульоз людини викликають *M. africanum*, *M. bovis* та *M. tuberculosis*.

**Визначення.** Туберкульоз (від лат. *tuberculum* — пухирець) — хронічне захворювання людей і тварин, яке супроводжується ураженням різних органів і систем (органів дихання, лімфатичних вузлів, кишечника, кісток і суглобів, очей, шкіри, нирок, сечовивідних шляхів, статевих органів, ЦНС).

**Історична довідка.** Вперше це захворювання згадане в письмових джерелах із бібліотеки асирійського царя Асурбаніпала (668–626 рр. до н.е.). Давньогрецький лікар Гіппократ наприкінці VI — початку V століть до н.е. описав прояви туберкульозу; Аристотель уперше дослідив туберкульозні пухирці; давньоримський дослідник Клавдій Гален (129–200) довів, що це захворювання заразне.

У 1865 р. французький лікар Жан-Антуан Вільмен (1827–1892) вперше довів, що туберкульоз — заразне захворювання. Інфекційну природу туберкульозу підтвердив німецький патолог Юліус Конгейм (1839–1884). У 1868 р. німецький патолог Теодор Лангханс (1839–1915) виявив у складі гранульом особливі гігінські клітини, які пізніше назвали його іменем (клітини Лангханса).

У 1882 р. Роберт Кох після 17 років роботи в лабораторії відкрив збудника туберкульозу, якому дали ненаукове найменування — «бацила Коха» («паличка Коха»). Кох виявив збудника, досліджуючи за допомогою мікроскопа мокроту сухотного хворого після фарбування препарату метиленовим синім, виділив чисту культуру та експериментально заразив піддослідних тварин. У 1890 р. Кох вперше отримав туберкулін, який описав як «водно-гліцеринову витяжку туберкульозних культур». Цей препарат досі застосовують для діагностики туберкульозу. У 1911 р. Кох був удостоєний Нобелівської премії у галузі з фізіології та медицини за «дослідження і відкриття щодо лікування туберкульозу».

У 1907 р. австрійський педіатр Клеменс Пірке (1874–1929) запропонував нашкірну пробу з туберкуліном, щоб виявляти інфікованих людей (так звана реакція Пірке) та ввів поняття «алергія». У 1910 р. французький дослідник Шарль Манту (1877–1947) та німецький вчений Фелікс Мендель (1862–1925) запропонували внутрішньошкіряний метод введення туберкуліну, який в діагностичному плані виявився чутливішим від нашкірного. У 1912 р. австрійський вчений Антон Гон (1866–1936) описав туберкульозний осередок в організмі хворого («вогнище Гона»). У 1919 р. французи — мікробіолог Альбер Кальмет і ветеринарний лікар Каміль Герен отримали вакцинний штам мікобактерій, відомий як «бацили Кальмета — Герена» (*Bacillus Calmette — Guerin*, BCG, або БЦЖ) шляхом тривалого культивування бактерій туберкульозу бичачого типу (*M. bovis*) на картопляно-гліцериновому середовищі з додаванням жовчі. Вони здійснили 230 пересівів протягом 13 років і виділили мутант зі зниженою вірулентністю.

Вперше вакцина БЦЖ була введена новонародженій дитині у 1921 р., а вже у 1928 р. вакцинували немовлят із вогнищ туберкульозної інфекції. З 1935 р. вакцинують у широких масштабах, хоча й далеко не у всіх країнах.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Це плеоморфні факультативні внутрішньоклітинні паразити, які мають вигляд прямих або злегка зігнутих паличок чи коків розміром  $0,2 \div 0,7 \times 1,0 \div 10$  мкм. Окремі клітини можуть сполучатись у розгалужені нитки, що утворюють міцелієподібні структури.

Для всіх мікобактерій характерна кислото-, спирто- та лугостійкість, зумовлена наявністю великої кількості ліпідів у клітинній стінці. Вони погано поглинають анілінові барвники, тому для забарвлення використовують метод Циля — Нельсена, за яким мікобактерії набувають яскраво-червоного кольору (рис. 12.64).

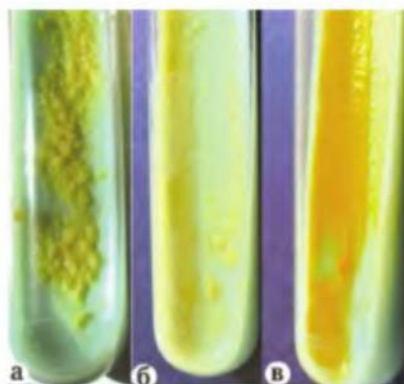


**Рис. 12.64.** Мікрофотографія клітин *Mycobacterium tuberculosis*. Фарбування за методом Циля — Нельсена. Збільшення  $\times 1150$

Мікобактерії туберкульозу — нерухомі аероби і хемоорганотрофи. Не утворюють спор і макрокапсул, однак вкриті мікрокапсулою, грампозитивні, каталазо- і арилсульфатазопозитивні, стійкі до дії лізоциму. Оптимальні умови культивування за температури  $+37-38$  °C і рН = 6,8–7,2. Вони гліцеринозалежні, вимогливі до поживних середовищ, в яких необхідна наявність ряду факторів росту: вітамінів групи В, аспарагінової та глютамінової амінокислот, глюкози і лецитину. Для культивування у лабораторних умовах використовують спеціальні поживні середовища, які містять жовтки пташиних яєць, гліцерин, картоплю, аспарагін, вітаміни, йони  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Fe^{2+}$ . Частіше застосовують яєчне середовище Левенштейна — Йенсена (рис. 12.65) та синтетичне середовище Сотона (рис. 12.66).

Розмножуються мікобактерії повільно; за оптимальних умов час між поділами триває біля 15 год., тоді як інші поділяються кожні 20–30 хв. Ріст колоній у культурах починається через 2–3 тижні до 2–3 місяців. На щільних середовищах утворюються R-колонії; під впливом антибактеріальних препаратів бактерії можуть дисоціювати з утворенням м'яких і вологих S-колоній. При культивуванні у рідких середовищах вірулентні штами продукують *корд-фактор* — гліколіпід,

що складається із трегалози і диміколату. Під впливом останнього колонії набувають вигляду переплетених «дівочих кіс». Авірулентні та умовно-патогенні штами не утворюють корд-факторів і ростуть хаотично.



**Рис. 12.65.** Ріст колоній мікобактерій на середовищі Левенштейна — Йнсена: а) *Mycobacterium tuberculosis*; б) *M. microti*; в) *M. kansasii*



**Рис. 12.66.** Колонії *Mycobacterium tuberculosis* на середовищі Сотона. Збільшення  $\times 13$

За особливостями культивування патогенні види *Mycobacterium* поділяють на групи:

1) повільно ростучі, які за оптимальних умов культивування на щільних поживних середовищах утворюють макроскопічні колонії лише через 7 днів (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. kansasii* та ін.);

2) швидкоростучі, які на щільних середовищах утворюють видимі неозброєним оком колонії менш ніж за 7 днів (*M. phlei*, *M. vaccae*, *M. diernhoferi*, *M. smegmatis* та ін.);

3) організми, які потребують особливих вимог до поживних середовищ або взагалі не культивуються *in vitro* (*M. leprae*, *M. lepraemurium*, *M. haemophilum*).

**Біохімічні властивості.** Збудники туберкульозу мають широкий спектр біохімічної активності, що дає змогу розрізняти штами один від одного, а також від умовно-патогенних мікобактерій. У них виявлено багато ферментів (амінотрансферази, естерази, трегалази та амідази). Внутрішньоклітинне дихання здійснюється за участю оксидоредуктаз, серед яких каталаза і пероксидаза зумовлюють вірулентність і стійкість до деяких лікарських препаратів (гідразидів ізоніотинової кислоти) *M. tuberculosis*. Виявлені видові відмінності у фізико-хімічних параметрах каталази. Цей фермент термостабільний в умовно-патогенних мікобактерій і сапрофітів, а у *M. tuberculosis* він термолабільний (інактивується при +68 °С протягом 30 хв.). На відміну від умовно-патогенних мікобактерій і *M. bovis*, *M. tuberculosis* у значних кількостях продукує ніотинову кислоту (ніацин), яка накопичується в рідкому поживному середовищі і дає яскраво-жовте забарвлення при реакції з розчином ціаніду калію (ніацинова проба Коно). Ізоніазидстійкі штами ніацину не продукують. *M. tuberculosis* здатний окислювати нітрати до нітритів на відміну від *M. bovis*.

**Епідеміологія.** Захворювання на туберкульоз набуло широкого поширення і становить медико-соціальну проблему. Росту захворюваності сприяють не тільки соціально-економічні фактори, а й поширення штамів із множинною резистентністю. Зараз на туберкульоз у всьому світі щорічно хворіє 9 млн людей, із яких 3 млн помирають. Найбільш вразлива до інфекціонування вікова група 18–26-ти років.

Збудник туберкульозу патогенний для людини і багатьох видів хребетних тварин, зокрема великої рогатої худоби та свиней. Найчастіше мікобактерії вражають шкіру, легені та лімфатичні вузли. Туберкульоз людини викликає в основному *Mycobacterium tuberculosis* (більше 90 % усіх випадків), рідше — *M. bovis* (5 %) і *M. africanum* (біля 3 %, головним чином серед населення Південної Африки).

Основним джерелом інфекції слугує хворий на туберкульоз органів дихання, який виділяє мікобактерії в навколишньому середовищі. Хворі свійські тварини, а також люди, які мають позалегенові форми захворювання, виділяючи збудників із калом та сечею, відіграють другорядну роль у поширенні захворювання. Основний механізм зараження — повітряний (аерогенний), із повітряно-краплинним і повітряно-пиловим шляхами передачі інфекції. Вхідними воротами інфекції можуть бути слизові оболонки порожнини рота, бронхи і легені. Рідше ураження може відбуватись аліментарним (харчовим) шляхом при споживанні термічно необроблених м'ясо-молочних продуктів, що особливо характерно для *Mycobacterium bovis*, що переважно вражає дітей. Можливий також контактний шлях передачі інфекції через пошкоджені шкіряні покриви чи слизові оболонки, якщо використовують інфіковані одяг і предмети побуту. Трансплацентарний шлях передачі збудника хоча і можливий, але, як правило, не реалізується внаслідок тромбозу кровоносних судин плаценти в місцях ураження. Внутрішньоутробне ураження плоду може відбуватися не

лише через плаценту та пуповинну вену, а й при заковтуванні ним амніотичної рідини, яка містить мікобактерії.

Гідрофобна клітинна стінка забезпечує високий ступінь стійкості до несприятливих впливів навколишнього середовища. В природних умовах за браком сонячного світла життєздатність мікобактерій може тривати впродовж кількох місяців, однак уже при розсіяному світлі збудник гине через 1–1,5 місяці. Опромінення сонячним світлом призводить до загибелі мікроорганізмів упродовж 1,5 год., а ультрафіолетове опромінення — через 2–3 хв. У бруді бактерії зберігаються до 4 місяців, у річковій воді — 7 місяців, стоячій воді — 15 місяців, у ґрунті — до 2 років. При кип'ятінні збудник гине через 5 хв., при пастеризації впродовж 30 хв. Активовані розчини хлораміну і хлорного вапна призводять до загибелі збудника впродовж 3–5 год. Організм людини має високу стійкість до дії мікобактерій; важливе значення для розвитку захворювання має тривалість контакту із джерелом інфекції, масивність інфікування та зниження резистентності макроорганізму.

**Фактори патогенності.** Патогенність *M. tuberculosis* визначається прямою чи імунологічно опосередкованою пошкоджуючою дією ліпідів (розвиток специфічних гранульом). Більшість із них — це галузисті міколові кислоти. Частина останніх пов'язана з пептидогліканом за допомогою арабіногалактану. Комплекси кислота-арабіногалактан-пептидоглікан утворюють фракцію «віск Д», яка є основою клітинної стінки. Міколові кислоти також наявні як вільні гліколіпіди — сульфоліпіди (сульфатиди) і корд-фактор. Для вірулентних штамів характерна наявність особливого корд-фактора — гліколіпіда, який складається з трегалози та диміколату. Він здійснює токсичну дію на тканини, захищає туберкульозні палички від фагоцитозу, інгібує фагосомально-лізосомальне злиття у фагоциті, пошкоджує мембрани мітохондрій, порушуючи процеси клітинного дихання. Ключова роль міколових кислот у структурно-функціональній організації мікобактерій робить їх мішенню для етіотропної терапії. Ізоніазид та етіонамід ефективно блокують синтез міколових кислот у *M. tuberculosis*, однак безпорадні проти інших збудників мікобактеріозів.

Зовні клітинна стінка покрита шаром гліколіпідів. Їх називають «мікозидами» та інколи порівнюють з мікрокапсулою. Це гетерогенна суміш високомолекулярних ліпополісахаридів, вуглеводневим компонентом яких слугують арабінози та манози, а ліпідна частина складається з похідних діацилгліцеролу пальмітинової та туберкулостеаринової кислот. Вони токсичні й подібно до корд-фактора і сульфатидів викликають утворення гранульом. Ще одним важливим компонентом слугує ліпоарабіноманан. Він, закріплений у плазматичній мембрані, пронизує клітинну стінку і виходить на її поверхню, як і ліпотейхоева кислота грам-позитивних бактерій. Особливістю термінального фрагмента ліпоарабіноманана є його манозні радикали — *кети*, які впливають на взаємодію з макрофагами.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Туберкульоз — хронічна інфекція, у розвитку якої виділяють первинний, дисемінований і вторинний туберкульоз.

Первинний туберкульоз виникає у неінфікованих людей і характеризується вираженими токсико-алергічними ускладненнями та некротичними змінами у тканинах на фоні високої чутливості до збудника. Для нього характерна гематогенна дисемінація. Потрапляння збудника в легені викликає розвиток неспецифічного запалення, яке важко виявити клінічно і діагностується лише за туберкуліновими пробами. В основі запалення лежить збільшення лімфоїдних вузлів та макрофагальної інфільтрації без специфічної клітинної реакції. Альвеолярні макрофаги поглинають збудників і транспортують їх до регіонарних лімфатичних вузлів. В останніх бактерії можуть зберігатися тривалий час унаслідок незавершеності фагоцитозу, оскільки корд-фактор збудника пошкоджує мембрани мітохондрій та інгібує фагосомально-лізосомальне злиття.

Головна роль в патогенезі належить мікозидам і ліпоарабіноманану, які абсорбуються клітинними рецепторами. Деякі з них (рецептори манози) більш розвинені в клітин у стані спокою, а сигнали, що проходять крізь них, не активують або слабо активують макрофаги. Тому фагоцитоз не супроводжується утворенням потужних антимікробних факторів, наприклад, вільнорадикальні форми кисню, азоту та їхніх сполук. Це характерно для вірулентних штамів, які завдяки структурним особливостям ліпоарабіноманану (наявність манозних кепів на термінальному фрагменті) ініціюють «неагресивний фагоцитоз».

Потрапивши всередину клітин, туберкульозна паличка перешкоджає злиттю фагосом із лізосомами. Це відбувається внаслідок залуження внутрішньо-фагосомального середовища амонієм, який продукують мікобактерії, а також внаслідок сумісної дії сульфатидів і корд-фактора, що утворюють комплекси, токсичні для біомембран. До того ж, корд-фактор гальмує міграцію поліморфно-ядерних фагоцитів, що визначає слабку вираженість запальної відповіді.

Всередині фаголізосом туберкульозні палички не гинуть, бо не чутливі до біоцидної дії фагоцитів завдяки потужній ліпідній оболонці, через що їх називають «броньовані чудовиська». Їхні поверхневі гліколіпіди (мікозиди) згладжують респіраторний вибух та інактивують кисневі радикали; амоній залує середовище, блокуючи активність ліпосомальних ферментів, а сульфатиди нейтралізують мембранотропні катіонні пептиди. Окрім того, бактерія продукує фактори з каталазною та пероксидазною активностями, які підвищують стійкість до оксидантного стресу.

Суттєву роль відіграють *сидерофори* (екзохеліни і мікобактини) — низькомолекулярні бактеріальні речовини, які зв'язують йони заліза ( $Fe^{2+}$ ), відбираючи їх у хазяїна. Вміст заліза в альвеолярних макрофагах у 100 разів вищий, ніж у моноцитах крові. Мікобактерії характеризуються унікальним тандемом сидерофорів. *Екзохеліни* (пептиди) вилучають йони заліза з організму хазяїна та передають його *мікобактинам* (ліпіди клітинної стінки), які забезпечують накопичення і передачу  $Fe^{2+}$  всередину бактерій.

Первинний туберкульозний комплекс формується вздовж регіонарних лімфатичних шляхів. Він складається із первинного афекту або запального вог-

нища (в легенях це пневмонійне вогнище під плеврою), запалених лімфатичних судин (лімфангоїт) та уражених регіонарних лімфатичних вузлів (лімфаденіт), із розвитком гранульом у вигляді пухирців (звідси назва «пухирчатка», чи «туберкульоз» (від лат. *tuberculum*, пухирці). Спочатку може формуватися не тільки первинний туберкульозний комплекс, а й розвиватися туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, плеврит, туберкулома.

Із первинного туберкульозного комплексу відбувається бронхогенна, лімфогенна або гематогенна дисемінація мікобактерій з утворенням вогнищ в інших органах і тканинах (дисемінований легеневий і позалегеневий туберкульоз). Це супроводжується розвитком первинної туберкульозної інтоксикації. У місці локалізації збудника внаслідок імунного запалення формується патологічне скупчення клітин — *гранульома*. Утворення гранульом не має характерних особливостей та становить реакцію ГСТ (гіперчутливість сповільненого типу). У центрі кожного пухирця є ділянка драглистого некрозу (казеозу), де розташовані мікобактерії. Центр некротичного вогнища оточений епітеліоїдними та гігантськими багатоядерними клітинами Лангханса. Найбільш часто формування первинного комплексу відбувається у легенях (вогнище Гона). У гранульомах розмноження збудника зазвичай гальмується чи припиняється, однак тут він може не втрачати життєздатності тривалий час. Згодом первинні ураження, як правило, загоюються, а некротичні маси ущільнюються та кальцинуються (утворення петрифікату). Гранульоми слугують для ізоляції незнищених патогенів.

При формуванні вогнища Гона відбувається трансформація мікобактерій в *L*-форми, які персистують в організмі хазяїна. При зниженні резистентності відбувається активація вогнищ, яка супроводжується перетворенням *L*-форм у високовірулентні паличкоподібні форми. Якщо загоюється первинне вогнище, підвищена чутливість зникає, але зростає вираженість імунних реакцій. У цих умовах можливе дисемінування збудника з первинних вогнищ (особливо лімфатичних вузлів) та відповідне формування вогнищ-відсівів (вторинного туберкульозу), як правило, у легенях, нирках, статевих органах і кістках. Реактивація найбільш часто відбувається в осіб віком 55–60 і більше років. Вона провокується стресами, порушеннями харчування та загальним ослабленням. Починається розвиток вторинного туберкульозу в певному органі. Вторинний туберкульоз виникає у раніше інфікованих людей; для нього не властива гематогенна дисемінація. Рідше в ослаблених пацієнтів з імунодефіцитами тощо спостерігають дисемінований туберкульоз з утворенням гранульом у різних органах, зокрема, в мозку та його оболонках.

Розрізняють *три клінічні форми* захворювання:

- первинна туберкульозна інтоксикація дітей і підлітків;
- туберкульоз органів дихання;
- туберкульоз інших органів і систем, включаючи ураження оболонки мозку, очей, суглобів, кісток, кишечника, черевної порожнини, шкіри, сечостатевої системи.

При первинному туберкульозі, як правило, уражуються лімфозузли (рис. 12.67). Вони помітно збільшуються та стають домінуючим компонентом первинного комплексу. Мікобактерії потрапляють у шкіру (рис. 12.68) з током лімфи з лімфозузлів або верхніх дихальних шляхів. У місці вторгнення утворюється туберкульозна гранульома.



Рис. 12.67. Туберкульозний лімфаденіт



Рис. 12.68. Туберкульоз шкіри

За умов генералізованого гематогенного туберкульозу розвивається гранульома у сітківці ока у вигляді овальної блідо-жовтої плями.

Клінічно туберкульоз проявляється кашлем, часто з кровохарканням, зниженням маси тіла, рясними нічними потовиділеннями, хронічними субфебрилітетами. *M. bovis* частіше вражає периферійні лімфатичні вузли, сечостатеві органи, кістки і суглоби дітей.

**Антигенна структура.** До білків-туберкулопротеїнів, вуглеводів та ліпідів мікобактеріальних клітин організм хазяїна продукує антифосфатидні, антипротеїнові та антиполісахаридні антитіла, які не відіграють протективної ролі. Туберкулопротеїни становлять 56 % сухої маси речовини мікробної клітини. Це токсичні носії антигенних властивостей мікобактерій. Родоспецифічні гаптені-полісахариди складають 15 %, а частка ліпідів — 10–40 % сухої маси речовини мікобактерій. До ліпідів, зокрема, належать фтионова, масляна та пальмітинова кислоти, корд-фактор і віск Д, до складу якого входить міколова кислота. Остання зумовлює стійкість бактеріальної клітини до дії кислот, спиртів та лугів.

**Імунітет.** При туберкульозі імунітет формується як відповідь на проникнення в організм мікобактерій під час інфекції або вакцинації на 4–8-й тиждень. Він має нестерильний, інфекційний характер, зумовлений довготривалою персистенцією *L*-форм бактерій, а також широким застосуванням живої авірулентної вакцини BCG. Утворені антитіла належать до різних класів імуноглобулінів. Їх можна виявити за допомогою різних серологічних реакцій (РЗК, РПГА тощо). Вважають, що ці антитіла є лише «свідками» імунітету, оскільки не проявляють інгібуючої дії на збудника та не відображають його напруженість.

Вирішальну роль відіграють клітинні фактори імунітету. Т-лімфоцити після контакту з антигенами мікобактерій продукують імуноцитокіни, які підвищують фагоцитарну активність макрофагів. Фагоцитоз має незавершений характер, бо мікобактерії можуть розмножуватися у макрофагах і порушувати структуру останніх. Збереження живих мікобактерій у тканинах забезпечує підвищення опору до суперінфекції, а також «імунологічну пам'ять». Важливе значення у формуванні імунітету має алергія, яка розвивається за типом ГСТ. Вона проявляється в обмеженні розвитку мікобактерій, фіксації їх у вогнищах інфекції, утворення інфекційних гранульом за участю Т-лімфоцитів, макрофагів та інших клітин.

**Принципи діагностики.** Для діагностики туберкульозу використовують бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження, біологічні проби, серологічні методи і туберкулінодіагностику. Матеріал досліджень — мокрота, виділення свищів, сеча, СМР, випорожнення.

При бактеріоскопічному дослідженні мікобактерій виявляють шляхом мікроскопії забарвлених за Циєм — Нельсеном мазків із застосуванням люмінесцентних барвників (аураміну тощо).

Бактеріологічний метод основний у лабораторній діагностиці туберкульозу. Посіви проводять на середовище Левенштейна — Йенсена та інкубують при +37 °С у термостаті впродовж 3 міс. Виділені культури ідентифікують і визначають їх чутливість до хіміотерапевтичних препаратів. Для прискореного виявлення мікобактерій проводять посіви за методом Прайса, що дає змогу одержати мікрокультури та визначити наявність корд-фактора.

У деяких випадках, наприклад, при туберкульозі нирок, застосовують біологічну пробу — зараження мурчаків з наступним виділенням чистої культури. Мурчакам підшкірно чи внутрішньочеревно вводять 1 мл досліджуваного матеріалу. Через 1–2 місяці розвивається генералізована інфекція з летальними наслідками.

Серологічні методи спрямовано на виявлення антигенів мікобактерій та антитіл до них (ІФА — імуноферментний аналіз, РІА — радіоімунний аналіз, РНІФ — реакція непрямої імунофлюоресценції, РПГА — реакція пасивної гемаглютинації з туберкуліном, латекс-аглютинація, РСК — реакція зв'язування комплекменту). Для експрес-діагностики використовують РІФ-реакцію імунофлюоресценції, з використанням видоспецифічних моноклональних антитіл, метод лазерної флюоресценції та ПЛР-полімеразну ланцюгову реакцію, що дає змогу скоротити дослідження до 2 діб.

Туберкулінодіагностика базується на виявленні підвищеної чутливості до туберкуліну внаслідок зараження або вакцинації BCG за допомогою шкіряних алергічних проб. Розвиток ГСТ 4 типу свідчить про інфікування організму хазіяна. *Туберкуліни* — загальна назва препаратів, отриманих із мікобактерій людського або бичачого типів, вакцинного штаму BCG, а також *M. avium*. До них належать туберкулін Коха — АТК; сухий очищений туберкулін — PPD; очищений туберкулін у стандартному розведенні, розроблений Ленніковою.

Шкіряні проби з туберкуліном здійснюють під час профілактичного обстеження населення. Вони передбачають введення в шкіру PPD (*purified protein derivate*) — білкового екстракту культури *M. tuberculosis* (реакція Манту). При позитивному результаті через 48 год. у місці введення формується папула діаметром 10 мм з гіперимованими краями (рис. 12.69). Позитивна реакція вказує на контакт особи з АГ *M. tuberculosis* чи подібних бактерій. Позитивний результат не слід розглядати як ознаку активного процесу. Якщо папули мають невеликий діаметр (5–10 мм; рис. 12.70), то результат вважають сумнівним, а пробу повторюють з більшою кількістю PPD. Якщо розміри папули ще менші, то реакцію вважають негативною. Треба пам'ятати, що негативна реакція Манту не завжди вказує на відсутність туберкульозного процесу — у хворих з імунодефіцитами реакція звичайно також негативна.



Рис. 12.69. Проба Манту



Рис. 12.70. Вимірювання розмірів папули

**Лікування та профілактика.** Для лікування туберкульозу застосовують антибіотики та хіміотерапевтичні препарати I і II рядів. Препарати I ряду — це дегідрострептоміцин, гідразида ізоніотинової кислоти — ізоніазид, тубазид, фтивазид; II — етионамід, циклосерин, канаміцин тощо. Внаслідок розвитку резистентності туберкульозних мікобактерій Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневиими захворюваннями запропонував сучасну класифікацію протитуберкульозних препаратів. Група А — найбільш ефективні (ізоніазид і рифампіцин), група В — препарати середньої ефективності (етамбутол, стрептоміцин, етионамід, канаміцин, циклосерин), група С — препарати тривалої дії — тиоацетозон (тибон). У комплексі лікувальних заходів використовують десенсибілізуючу терапію та стимуляцію природних захисних механізмів організму.

Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і легеневиими захворюваннями (МСБТЛЗ, або IUATLD) створено у 1867 р. з ініціативи Роберта Коха та інших вчених. Він об'єднує понад 3000 різних організацій з більшості країн світу, має штаб-квартиру в Парижі. Координує міжнародні профілактичні, лікувальні та соціально-економічні зусилля в боротьбі з цими захворюваннями.

Для специфічної профілактики використовують живу вакцину БЦЖ — русифіковане скорочення BCG «бацила Кальмета і Герена» (*Bacille Calmette* —

*Guerin*). У нашій країні проти туберкульозу вакцинують усіх новонароджених на 5–7-й добах життя.

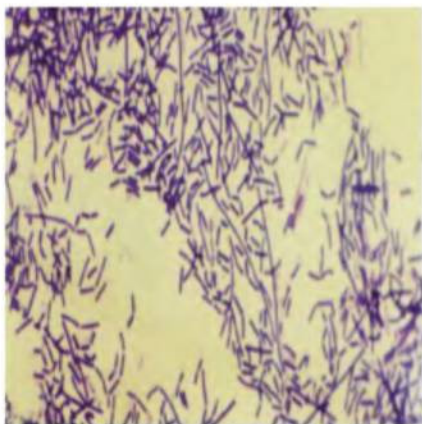
### Збудник сибірської виразки

**Таксономічне положення.** Збудник сибірської виразки — *Bacillus anthracis*, належить до роду *Bacillus*, родини *Bacillaceae*, порядку *Bacillus Bacillales*, класу *Bacilli*, відділу *Firmicutes*. До роду *Bacillus* зараховують біля 280 видів.

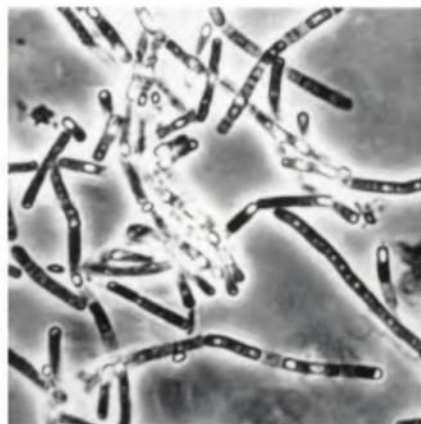
**Визначення.** Сибірська виразка (від грец. *антракс* — злоякісний карбункул) — гостре антропозоонозне інфекційне захворювання, що характеризується ураженням шкіри, лімфатичних вузлів та інших органів, важкою інтоксикацією і високою летальністю.

**Історична довідка.** Захворювання на сибірську виразку («священний вогонь» або «персидський вогонь») відоме з глибокої давнини. Перша документована згадка про епідемію ВРХ в єгипетських папірусах датована 1491 р. до н.е.); зокрема, епідемію виразки описували давньоримський поет Вергілій (70–19 рр. до н.е.), давньоіндійські та грецькі дослідники. Епізоотії та епідемії сибірської виразки в античні часи, Середні віки й аж до середини ХХ ст. спричиняли великі спустошення, викликаючи загибель тварин і людей на всіх континентах. У 1413 р. пандемія вразила європейські країни. Російський лікар Степан Семенович Андрієвський (1760–1818) у 1788–1789 рр. на Уралі під час епідемії сибірки встановив тотожність захворювання у людей і тварин та назвав його «сибірська виразка». Захворювання вперше було описане німецьким лікарем А. Полендером (1800–1879) в 1849 р.; французький вчений Казимір Давен (1812–1882) виявив у 1850 р. у крові тварин нерухомі ниткоподібні тільця, які назвав бактеридіями. Збудника сибірської виразки виділив у чистій культурі та детально описав Р. Кох у 1875 р. Зокрема, він виявив, інфікуючи лабораторних мишей, здатність бацил до спороутворення. Першу вакцину розробив у 1881 р. Луї Пастер. Через високу захворюваність і поширення до 1983 р. сибірку зараховували до особливо небезпечних інфекцій.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Збудник сибірської виразки, *Bacillus anthracis*, становить нерухомі дуже великі ( $5 \div 10 \times 1 \div 2$  мкм) грампозитивні палички. Вкриті капсулою бактерії утворюють внутрішньоклітинні спори та багатоклітинні ланцюги (рис. 12.71). В складі останніх кінці клітин неначе обрізані під прямим кутом (рис. 12.72).



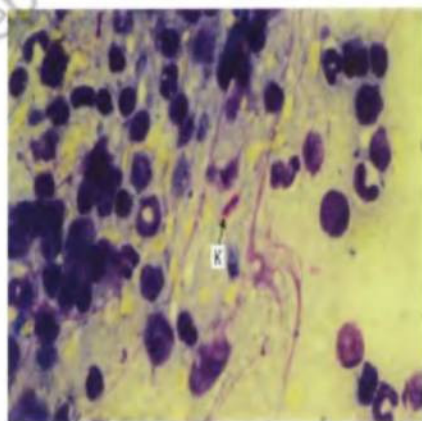
**Рис. 12.71.** Мікрофотографія клітин *Bacillus anthracis*. Фарбування за Грамом. Збільшення  $\times 1150$



**Рис. 12.72.** Прижиттєва мікроскопія клітин *Bacillus anthracis*. Збільшення  $\times 1350$

У клінічному матеріалі бактерії розташовані парами чи як короткі ланцюжки. Капсули утворюються лише у бактерій, які або потрапили в довкілля поза хазяїном, або вирощені на поживних середовищах з нативною сироваткою (рис. 12.73).

Ці невибагливі до поживних середовищ аероби, часто факультативні анаероби, ростуть на простих поживних середовищах. Температурний оптимум становить  $+35-37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; оптимум рН = 7,2–8,6. У рідких середовищах росте у формі ватних пластівців і не викликає помутніння. На щільних середовищах (агар Хотингера) збудник утворює шорсткі, нерівні, сірувато-білі, волокнисті R-колонії діаметром 2–3 мм (рис. 12.74).



**Рис. 12.73.** Клітини *Bacillus anthracis* у мазках-відбитках селезінки білої миші. Фарбування за Романовським — Гімзе. Збільшення  $\times 1150$  (к – капсула)



**Рис. 12.74.** Колонії клітин *Bacillus anthracis* на агарі Хотингера. Збільшення  $\times 13$

На агарі Хотингера вже через 9 год. культивування в аеробних умовах утворюються характерні мікроколонії, які складаються із одного-двох шарів закручених ниткоподібних клітин та бічних ланцюжків (рис. 12.75).

Рівномірний або нерівномірний поділ бактерій відбувається шляхом формування поперечної перетинки. Рівномірний поділ закінчується утворенням рівновеликих клітин (рис. 12.76, а), нерівномірний — формуванням стрептобацил (рис. 12.76, б).



**Рис. 12.75.** Мікроколонії *Bacillus anthracis* після 9-годинної інкубації на агарі Хотингера. Збільшення  $\times 56$

Висока чутливість до пеніциліну — характерна ознака саме палички сибірської виразки. Його вплив на культури призводить до порушення клітинних стінок та утворення ланцюжків протопластів, які нагадують перлове намисто (рис. 12.77). Спороутворення відбувається лише поза організмом хазяїна в аеробних умовах при  $+12-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Еліпсоїдні спори мають складну субмікроскопічну організацію та відповідно високу електронно-оптичну щільність.

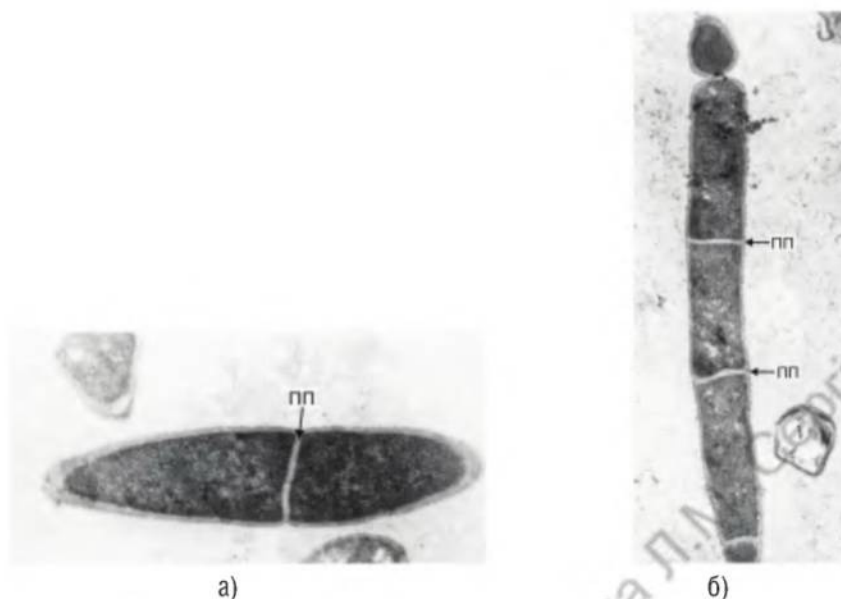


Рис. 12.76. Поділ сибірковиразкових бацил: а) рівномірний, б) нерівномірний; ПП — поперечна перетинка. Збільшення  $\times 10\,000$



Рис. 12.77. Зовнішній вигляд спор збудника сибірської виразки під електронним мікроскопом. Платино-вуглеводна репліка. Збільшення  $\times 10\,000$

**Біохімічні властивості.** Бацила ферментує до кислот без виділення газів глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу; гідролізує крохмаль; утворює ацетон та лецитиназу. Палички позбавлені фосфатази і не розкладають фосфати поживного середовища. Дуже повільно і слабо коагулюють рідке жовткове середовище (5–7 діб при  $+37\text{ }^\circ\text{C}$ ), тоді як ґрунтові бацили розкладають його за 6–10 год. Молоко згортають за 3–5 діб, причому згусток повільно пептонується і розріджується з виділенням аміаку, а також, як наслідок окиснення тирозину, забарвлюється у бурий колір.

**Епідеміологія.** Резервуаром інфекції є ґрунт, де збудник зберігається і розмножується впродовж принаймні 60 років. Ця особливість *B. anthracis* зумовлює існування природних й антропоургічних вогнищ, що призводить до постійних випадків захворювань на сибірську виразку. Захворювання розвивається, коли в організм потрапляють вегетативні клітини або спори збудника.

Ендемічні вогнища захворювання знаходяться в Азії, Південній Америці та Австралії; спорадичні випадки реєстрували у Європі, Росії та США. Щорічно у світі реєструють 25–100 тис. випадків захворювання у людей. Остання велика епідемія була в Зімбабве у 1978–1980 рр., коли захворіло понад 10 тис., з яких 151 особа загинула.

Тварини вражаються, заковтуючи спори під час випасу чи поїдаючи забруднені корми. У тварин переважають кишкова та септична форми захворювання, тобто збудник проникає через мікротравми порожнини рота чи стінки кишечника. Хворі тварини виділяють бактерії з сечею та випороженнями. Хвороба швидко прогресує протягом 2–3 діб, а при миттєвих формах — протягом кількох год.; летальність сягає 80 %.

Джерелом інфекції для людини слугують хворі тварини: велика рогата худоба, вівці, кози, коні, свині, собаки, коти, дикі ссавці. Захворюваність у людини має виражений професійний характер (сільськогосподарські працівники). Людина вражається, контактуючи з інфікованим матеріалом (догляд за хворими тваринами, переробка шерсті, шкіри та кісток) чи внаслідок вживання у їжу м'яса хворих тварин. Найбільш характерне проникнення спор *B. anthracis* через дихальний і ШКТ, а також через порізи та порушення цілісності шкіри. Фактори передачі: ґрунт, вода, повітря, їжа, предмети побуту, хворі тварини, тваринні продукти, інфіковані люди.

Вегетативні клітини сибірської виразки нестійкі до зовнішнього середовища і швидко гинуть при висиханні. За температури +60 °С вони гинуть протягом 15 хв., при кип'ятінні — через 1–2 хв. У нерозчленованих трупах збудник зберігається впродовж 7 діб. Спори утворюються після загибелі хазяїна. Вони витримують кип'ятіння до 30 хв., зберігаються при швидкому висушуванні, заморожуванні. Сухий жар вбиває спори при +140 °С лише за 2–3 год., в автоклаві при +121 °С — за 15–20 хв. Дезінфікуючі засоби (1 % розчин формаліну, 10 % розчин їдкового натрію) знищують їх через 2 год.

Людина зазвичай інфікується контактним шляхом, значно рідше — аліментарним чи аерогенним. Сприйнятливість до захворювання порівняно невисока. Швидкість проростання залежить від температури (оптимум при +37 °С) і віку спор; молоді спори в оптимальних умовах проростають за 1,0–1,5 год., старі — за 2–10 год.

**Фактори патогенності.** Вірулентні штами у сприйнятливому організмі синтезують велику кількість капсульної речовини з вираженою антифагоцитарною активністю, та складний екзотоксин — білковий комплекс, складений трьома термолабільними компонентами. Цей комплекс включає *фактор набряку* (про-

являє ефект аденілатциклази, підвищує концентрацію цАМФ і викликає набряк), *летальний фактор* (проявляє цитотоксичний ефект і викликає набряк легень) та *протективний АГ* (взаємодіє з клітинними мембранами й опосередковує прояви активності інших компонентів). Окремо ці компоненти не проявляють токсичну дію.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Зараження відбувається, коли в організм потрапляють вегетативні форми чи спори збудника. Вхідними воротами слугують пошкоджені ділянки шкіри, рідше — слизові оболонки дихальних шляхів і ШКТ. Тривалість інкубаційного періоду становить 2–6 діб. Клінічні прояви залежать від шляху ураження. Виділяють шкіряну, легеневу, шлунково-кишкову та септичну форми сибірської виразки.

В основі патогенезу лежить дія екзотоксину (коагуляція білків, набряк тканин, токсико-інфекційний шок). У місці вторгнення на шкірі розвивається карбункул (рис. 12.78) — первинне вогнище геморагічно-некротичного запалення.



Рис. 12.78. Карбункул при шкіряній формі сибірки

Макрофаги переносять бактерії від вхідних воріт до регіональних лімфатичних вузлів, де розвивається запалення, однак генералізація процесу не відбувається. Запалення обмежується шкірою, має локальний характер, але токсини викликають підвищену проникність судин із розвитком набряку. При шкіряній формі уражаються відкриті ділянки: щоки, лоб, шия, кисті, передпліччя. На місці проникнення збудника виникає карбункул із щільним чорним струпом (нагадує вуглинку; рис. 12.78), навколо якого виникають вторинні пухирчики з великою кількістю сибіркових бацил. Виразки шкіри бувають в едематозній (рис. 12.79–12.80) і бульозній (рис. 12.81) формах. Так, при локалізації карбункула на обличчі або шії розвивається важка *едематозна* форма, коли набряк поширюється на підшкірну клітковину грудної клітки та живота. Якщо набряк поширюється на м'які тканини глотки, можлива асфіксія. Зі слизової дихальних шляхів макрофаги заносять бактерій до трахеобронхіальних лімфатичних вузлів, що зумовлює гематогенну генералізацію інфекції. Генералізовані форми за відсутності лікування закінчуються летально в 100% випадків.



**Рис. 12.79.** Едематозна форма захворювання; вхідні ворота — шкіра



**Рис. 12.80.** Едематозна форма захворювання; вхідні ворота — око



**Рис. 12.81.** Бульозна форма захворювання

При аспіраційному шляху зараження, тобто при вдиханні пилу зі спорами, розвивається легенева форма захворювання. Вона має виражений професійний характер і відома як «хвороба сортувальників шерсті». Легенева форма має перебіг тяжкої бронхопневмонії.

При аліментарному зараженні захворювання починається раптово із гострого різучого болю в животі, запаморочення, загальної слабкості. Так, розвивається шлунково-кишкова форма, яка характеризується різноманітними клінічними проявами: в одних хворих домінують симптоми ураження ШКТ, інших — загальної інтоксикації.

Генералізованою (септичною) формою можуть завершуватися всі інші форми захворювання. Хвороба спричинює загальну інтоксикацію організму та закінчується смертю.

**Антигенна структура.** Збудники *B. anthracis* містять родовий соматичний полісахаридний антиген і видовий білковий капсульний антиген, а також утворюють білковий екзотоксин з антигенними властивостями. За капсульними антигенами поліпептидами виділяють єдиний серовар; антитіла до капсульних антигенів не виявляють протективних властивостей. Соматичний антиген представлений полісахаридами клітинної стінки; антитіла до нього також не проявляють протективних властивостей. Екзотоксин має складну структуру і містить протективний антиген.

**Імунітет.** Після перенесеного захворювання розвивається стійкий клітинно-гуморальний імунітет, хоча відмічено окремі випадки повторного захворювання.

**Принципи діагностики.** Для діагностики застосовують усі методи мікробіологічної та серологічної діагностики. Основу лабораторної діагностики складають мікробіологічні дослідження, матеріалом для яких слугують вміст карбункула, мокрота, кров, сеча. В основі мікробіологічної діагностики лежить виділення збудника з подальшим визначенням його культуральних та біохімічних властивостей. Серологічні дослідження проводять, коли не вдається виявити збудника в матеріалі. Для виявлення антитіл в сироватці крові використовують реакцію латексної аглютинації. Сибірковиразкові антигени визначають реакціями імунофлюоресценції (РІФ), імуноферментним аналізом (ІФА), реакцією зв'язування комплементу (РЗК) і термопреципітації за Асколі. Реакція за Асколі дає можливість виявити збудника за умов негативних результатів бактеріологічних досліджень.

Для ретроспективної діагностики при епідеміологічних дослідженнях здійснюють шкірні алергійні проби з антраксіном. Останній вводять внутрішньошкірно в об'ємі 0,1 мл, результати обчислюють через 24–48 год. Пробу вважають позитивною за наявності гіперемії діаметром більше 16 мм та інфільтрату.

**Лікування та профілактика.** Хворі зі встановленим діагнозом підлягають негайній госпіталізації та ізоляції. Основним етіотропним препаратом є бензилпеніцилін; також ефективні цефалоспорины, аміноглікозиди, препарати тетрациклінового ряду, макроліди, фторхінолони. Водночас внутрішньом'язово вводять специфічний імуноглобулін упродовж 3–5 діб. При генералізованій формі антибіотикотерапію поєднують з інтенсивною дезінтоксикацією, спрямованою на запобігання шоку і тромбоембологічному синдрому.

Без лікування летальність при шкіряній формі становить до 20 %, але за умов своєчасної антибіотикотерапії — близько 1 %. При генералізованій формі захворювання прогноз тяжкий, летальність дорівнює 80–100 %. Позитивний результат можливий за наявності комплексної терапії до розвитку шоку. Водночас реалізують ветеринарні і медико-санітарні профілактичні заходи.

**Імунопрофілактика.** Для профілактики зоонозів тварин імунізують вакциною, виготовленою з некапсульованого штаму *B. anthracis* чи проєктивним АГ, преципітованим гідроокисом алюмінію. Комбінована вакцинація обома

імуногенами забезпечує максимальний захисний ефект. Активну імунізацію осіб із груп ризику (скотарі тощо) здійснюють протективним АГ, що не викликає виражених побічних реакцій.

**Ветеринарно-санітарні заходи.** Ізолюють хворих і підозрілих щодо інфікування тварин, утилізують трупи, уражені об'єкти (підстилки, гній) і знезаражують пасовища, місця стоянок і водопоїв. Якщо немає можливості спалити, трупи закопують на віддалених сухих і пустельних ділянках на глибину не менше 2 м. Труп розміщують на шарі хлорного вапна і ним же засипають зверху (шар до 10 см). Усі поховальні засоби обов'язково виконують відповідно до санітарних норм.

### Збудник лептоспірозу

**Таксономічне положення.** Збудник лептоспірозу — *Leptospira interrogans* належить до роду *Leptospira*, родини *Leptospiraceae*, порядку *Spirochaetales*, класу *Spirochaetes*, відділу *Spirochaetes* і містить 218 сероварів із 23 серогруп. Рід *Leptospira* налічує біля 20 видів.

**Визначення.** Лептоспіроз — зоонозна бактеріальна інфекція, яка відома хвилеподібною лихоманкою, інтоксикацією, ураженням капілярів печінки, ЦНС, жовтяницею.

**Історична довідка.** Наукове вивчення лептоспірозу розпочалось у 1886 р., коли німецький лікар Адольф Вайль (1848–1916) під назвою «інфекційна жовтяниця» описав гостре лихоманкове захворювання, перебіг якого супроводжувався жовтяницею і геморагічними явищами. В 1907 р. американський мікробіолог Артур Стімсон (1876–1953) у гістологічних зрізах нирок померлого виявив спірохетоподібні мікроорганізми, які він назвав *Spirochaeta interrogans*. Японський бактеріолог Хідейо Ногучі (1876–1928) описав у 1917 р. рід *Leptospira*, до якого і зарахували збудника лептоспірозу. Грунтовну ревізію роду *Leptospira* здійснили австралійські мікробіологи С. Файн та Д. Стелман у 1982 р., стабілізувавши зокрема його систематичне положення.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Лептоспіри — це тоненькі штопороподібні спірохети з 20–40 завитками, розмірами  $0,07 \div 0,15 \times 6 \div 24$  мкм (рис. 12.82). Руховий апарат становить дві фібрили, розміщені на обох кінцях клітини. Слабко зафарбовуються аніліновими барвниками, через це їх важко розпізнавати в препаратах, зафарбованих за Грамом і Романовським — Гімзе. Лептоспіри добре помітні в темному полі та фазово-контрастному мікроскопі. Цист не утворюють.

**Біохімічні властивості.** Лептоспіри — каталазо- та оксидазопозитивні аероби, для яких джерелом вуглецю та енергії слугують жирні кислоти та спирти з 15-ма або більше атомами вуглецю.

**Епідеміологія.** Лептоспіри поширені в природі; більшість видів мешкає в ґрунтах і водоймах. Патогенними для людей і тварин є певні серотипи *L. interrogans*. Лептоспіроз належить до природно-вогнищевих зоонозів із переважно фекально-оральним механізмом передачі. Основним резервуаром і джерелом інфекції слугують

хатні й польові гризуни, додатковим — домашні тварини (велика рогата худоба, свині, собаки). У диких тварин інфекція має хронічний перебіг без клінічних проявів, при цьому збудник виділяється із сечею, забруднюючи водойми і ґрунт. Кожен із сероварів циркулює в популяції певного виду тварин. Відомі природні, антропоургічні та синантропні вогнища захворювання. Сприйнятливість людей до лептоспірозу висока. Основні шляхи передачі — це водний, аліментарний та контактний. Захворювання частіше реєструють у літньо-осінній період. *L. interrogans* чутлива до висихання, нагрівання, підвищеної кислотності середовища, дезінфікуючих речовин. При нагріванні до +56 °С гине за 25–30 хв. Кип'ятіння миттєво вбиває мікроорганізм; у водоймах він зберігається до 30 діб, у вологих і лужних ґрунтах — до 280 діб, на харчових продуктах — 1–2 доби.



**Рис. 12.82.** Мікрофотографія клітин *Leptospira interrogans* (імпрегнація сріблом)

**Фактори патогенності.** Деякі серовари *L. interrogans* характеризуються гемолітичною і ліпазною активністю, продукують плазмокоагулазу, фібринолізин, цитотоксини. Лептоспіри містять ендотоксин та екзотоксин.

**Антигенна структура.** Виділяють два антигени: варіантоспецифічний аглютиноген і загальнородовий гемолітичний антиген білкової природи. Гемолітичний антиген складається із білкової (забезпечує специфічність), полісахаридної та ліпідної фракцій. Варіантоспецифічний аглютиноген — це ліпополісахарид за хімічною будовою. Таксономічним критерієм є антигенний склад.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Лептоспіроз — гостре інфекційне захворювання, яке викликають певні серовари *L. interrogans*. Інкубаційний період становить 7–10 днів. Вхідні ворота — слизові оболонки травного тракту, пошкоджена шкіра. Після потрапляння до організму хазяїна бактерії з током крові розносяться до печінки та нирок, де розмножуються в клітинах і знову потрапляють у кров, що провокує початок клінічних проявів захворювання.

Прояви лептоспірозу у людини дуже різноманітні. Інфекція може проходити як класична жовтяниця або у формах асептичного менінгіту чи лихоманки.

На фоні жовтяниці і ниркової недостатності часто розвиваються крововиливи в шкіру, слизові та кон'юнктиву (рис. 12.83); можливі носові кровотечі. Основна причина смерті хворих — гостра ниркова недостатність.



Рис. 12.83. Повнокрів'я кон'юнктиви при лептоспірозі

Збудник уражує клітини капілярів печінки, нирок, ЦНС, що призводить до розвитку геморагій. Летальність коливається від 3 до 25–40 %.

Важку форму лептоспірозу (хвороба Вейля; рис. 12.84) викликають лептоспіри, які належать до серотипу *icterohemorrhagia* (джерелом інфікування є щури).



Рис. 12.84. Клінічні прояви хвороби Вейля

**Імунітет.** Перенесене захворювання залишає стійкий, переважно гуморальний, серовароспецифічний імунітет.

**Принципи діагностики.** Матеріалом для дослідження слугують кров, спинномозкова рідина, сеча, сироватка крові залежно від стадії захворювання. Для діагностики використовують бактеріоскопічний (виявлення лептоспір у темнопольному мікроскопі), бактеріологічний і серологічний методи (РА, РЗК), а також застосовують ПЛР. Біопроби проводять на кролятах.

**Лікування та профілактика.** Для лікування використовують антибіотики (пеніцилін, тетрациклін) в поєднанні з лептоспірозним імуноглобуліном, який отримують із крові імунізованих волів. Неспецифічна профілактика зводиться до боротьби з гризунами, вакцинації сільськогосподарських тварин, виконання зооветеринарних заходів, дотримання особистої гігієни.

Специфічну профілактику здійснюють за епідемічними показниками з використанням убитої нагріванням корпускулярної вакцини, яка містить чотири основні серогрупи збудника.

### Збудник орнітозу

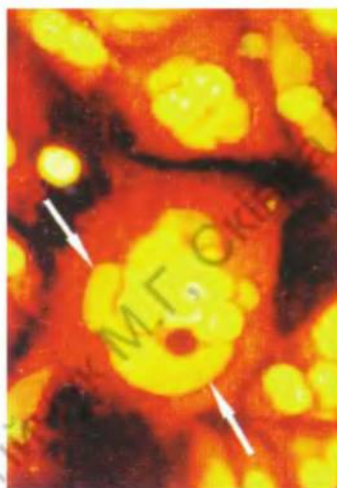
**Таксономічне положення.** Збудник орнітозу *Chlamydomphila psittaci*, один із 6 видів роду *Chlamydomphila* (до 1999 — *Chlamydia*) родини *Chamydiaceae*, порядку *Chlamydiales*, класу *Chlamydiae*, відділу *Chlamydiae*.

**Визначення.** Орнітоз (пситтакоз, ендемічний пташиний хламідіоз) — зооантропонозне гостре (рідше хронічне) інфекційне захворювання, переважно з аспіраційним механізмом передачі збудника, характерне ураженням легень, інколи — нервової системи і паренхіматозних органів та явищами інтоксикації.

**Історична довідка.** Збудник орнітозу належить до внутрішньоклітинних паразитів — хламідій (від грец. *хламіда* — мантия, бо в уражених клітинах вони утворюють скупчення, оточені оболонкою, яка нагадує мантию). Перший опис захворювання належить домініканському монаху Фра Бартоломео (1615 р.). Воно було поширене серед південноамериканських індіанців та європейських колоністів. Ймовірно, що з хворими папугами орнітоз потрапив до Європи, де його реєструють починаючи з другої половини XIX ст. У 1879 р. швейцарський учений Якоб Рітер (1865–1942) докладно описав симптоми захворювання та з'ясував, що папуги слугують резервуаром збудника, тому згодом (1895) французький лікар А. Моран назвав це захворювання «пситтакоз» (від грец. *psittakos* — папуга). Отримані від папуг збудники в 1893 р. були описані французьким мікробіологом Едмондом Нокардом (1850–1903) як *Bacillus psittacosis*. Під час значної пандемії орнітозу в 1929–1930 рр. (захворіло близько 1000 осіб, із них 112 померли) збудник був виділений від хворих людей та описаний як *Rickettsia psittaci* (у 1968 р. цей вид перенесений до іншого роду під назвою *Chlamydia psittaci*). Пізніше захворювання отримало назву «орнітоз», бо резервуаром збудника можуть бути багато видів птахів (грец. *ornis* — птах). У 1932 р. англійський паразитолог Самуїл Бедсон (1886–1969) зі співробітниками відкрив життєвий цикл збудника. У 1999 р. американські вчені Карін Еверетт, Робін Буш та Артур Андерсен провели ревізію *Chlamydia*

та встановили, що частина видів належить до іншого роду, який вони описали під назвою *Chlamydophila*.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Збудник — *Chlamydophila psittaci* — це дрібні грамнегативні бактерії кулеподібної або овоїдної форми, що не утворюють спор, джгутиків і капсули (рис. 12.85). За будовою клітинної стінки *C. psittaci* дещо відрізняється від інших бактерій: вона становить двошарову мембрану, яка обмежує периплазматичний простір, і майже не містить N-ацетил-мурамової кислоти — основного компоненту пептидоглікану. Пептиди надають ригідність клітинній стінці; вони містять гліколіпіди та при фарбуванні за Грамом набувають червоного кольору. Для клітин характерним є поліморфізм, пов'язаний з особливостями репродукції. Унікальний цикл розвитку вирізняється чергуванням двох різних життєвих форм — елементарних і ретикулярних тілець.



**Рис. 12.85.** Цитоплазматичні включення *Chlamydophila psittaci* в культурі клітин. Пофарбовано акрединовим оранжевим, збільшення  $\times 1500$

*Елементарні тільця* становлять дрібні (діаметром 0,2–0,3 мкм) неактивні інфекційні позаклітинні часточки. Товста двошарова мембранна оболонка забезпечує стійкість до несприятливих впливів зовнішнього середовища. Вони забарвлюються за Романовським — Гімзе у червоний колір. Всередині клітин елементарні тільця трансформуються в ретикулярні. Вони призначені для зараження нових хазяїв. Елементарні тільця індукують фагоцитоз і таким чином потрапляють всередину клітини-мішені. Згодом ці клітини проникають всередину фагосом і блокують її злиття з лізосомами. Завдяки цьому елементарні тільця уникають контакту з лізосомальними ферментами і перетворюються на ретикулярні.

*Ретикулярні тільця* — вегетативна внутрішньоклітинна форма хламідій, зазвичай це овоїди з розмірами  $0,4 \div 0,6 \times 0,8 \div 1,2$  мкм. Вони розташовуються по-

близу ядра і забарвлюються за Романовським — Гімзе в блакитний або фіолетовий кольори. Розмножується збудник в епітеліальних клітинах. Ретикулярні тільця багаторазово бінарно поділяються і, врешті, перетворюються на елементарні. Останні займають більшу частину клітини хазяїна та розривають плазматичну мембрану, інфікуючи сусідні інтактні клітини. Цикл розвитку *Chlamydophila psittaci* триває 24–48 год.

**Біохімічні властивості.** Збуднику властива слабка біохімічна активність. Він ферментує піровиноградну кислоту, синтезує деякі ліпіди. Хламідії нездатні синтезувати високоенергетичні сполуки і поза клітиною хазяїна їх метаболічні функції зведені до мінімуму. Забезпечення хламідій метаболітами здійснюється в основному за рахунок життєдіяльності клітин хазяїна.

**Епідеміологія.** Джерелом інфекції стають понад 170 видів диких і свійських птахів — папуги, голуби, канарки, качки, горобці та ін., а також тварин, зокрема щурів, великої і дрібної рогатої худоби. Найбільш вірулентні штами виділені від папуг і померлих від інфекції людей.

Механізм зараження — аерогенний, звичайні шляхи передачі інфекції — повітряно-крапельний і повітряно-пиловий. Можливі також фекально-оральний та аліментарний (вживаючи у їжу недостатньо термічно оброблене качине м'ясо) механізми зараження. Інколи мікроорганізми потрапляють із брудом на слизову оболонку очей, носа, тобто має місце контактний шлях передачі інфекції. Механічні переносники інфекції — ектопаразити птахів і щурів. Сприйнятливості людей до орнітозу висока, однак зазвичай спостерігають спорадичні випадки. Захворювання носить професійний характер: спалахи орнітозу відмічають на птахофабриках, тваринницьких фермах, м'ясокомбінатах.

Резистентність хламідій до факторів навколишнього середовища досить висока. Вони стійкі до низьких температур (не втрачають активність навіть при заморожуванні до  $-50$ – $-70$  °C) та висушування. *C. psittaci* може зберігатись у зовнішньому середовищі (у підстилці гнізд) до кількох місяців. Хламідії досить чутливі до нагрівання і швидко гинуть під впливом дезінфектантів.

**Фактори патогенності.** Адгезивні властивості збудника орнітозу пов'язані з білками зовнішньої мембрани та проявляються лише в елементарних тілцях. Окрім того, хламідії продукують ендотоксин (ЛПС). Білки зовнішньої мембрани мають антифагоцитарні властивості. До того ж у *C. psittaci* виявили так званий білок теплового шоку, або *HSP* (від англ. *heat-shok protein*), здатний викликати аутоімунні реакції.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Збудник характеризується тропністю до епітеліальних клітин бронхів, бронхіол і альвеол, де розмножується, викликаючи запалення. Продукти метаболізму паразита та розпаду клітин хазяїна спричинюють інтоксикацію та алергічні реакції. Хламідії з током крові (бактеріємія) розносяться по організму, вражаючи печінку, селезінку, нервову і серцево-судинну системи, суглоби, що зумовлює можливість рецидивуючого перебігу захворювання.

Інкубаційний період становить від 6 до 10 діб. Захворювання завжди починається з підвищення температури до +38–40 °С і проявів інтоксикації. Зазвичай орнітоз має перебіг у формі пневмонії з геморагічними проявами. При ускладненні перебігу можливий розвиток менінгіту, менінгоенцефаліту, міокардиту, ендокардиту тощо.

**Антигенна структура.** Збудник орнітозу має антигени трьох типів, а саме:

- родоспецифічний термостабільний ліпополісахарид (гліколіпід), який міститься в клітинній стінці хламідій, що виявляють за допомогою реакції зв'язування комплементу (РЗК);
- видоспецифічний антиген білкової природи, розташований поверхнево у зовнішній мембрані, який виявляють за допомогою реакції імунофлюоресценції (РІФ);
- варіантоспецифічний антиген білкової природи.

Окрім того, у *S. psittaci* наявні типоспецифічні антигени, які слугують мембранними пептидами.

**Імунітет.** При орнітозі спостерігають клітинно-гуморальний нестерильний імунітет. Постінфекційний імунітет недовготривалий і нестійкий: реінфекція можлива вже через півтора–два роки.

**Принципи діагностики.** Матеріал для дослідження — сироватка крові (в перші дні захворювання) та мокроти (упродовж всього гострого періоду), хворого.

Для біологічних проб бактерії культивують у жовтковому мішку курячих ембріонів за +35 °С, а також на білих мишах або в культурі клітин. Серологічний метод діагностики залишається найбільш інформативним. Застосовують РЗК, РПГА, ІФА з використанням парних сироваток. Діагностично придатне виявлення *IgM* у високих титрах, а також чотирикратне наростання титру антитіл у другій сироватці, взятій з інтервалом 7–10 діб після першої. Оскільки при орнітозі можливе формування ГСТ, також застосовують внутрішньошкірну пробу з орнітозним алергеном (*орнітином*).

**Лікування та профілактика.** Ефективними етіотропними засобами в лікуванні орнітозу стають азитроміцин та еритроміцин. Застосовують також антибіотики тетрациклінового ряду. Неспецифічна профілактика полягає у регулюванні чисельності голубів, санітарно-ветеринарних заходах на птахофермах, дотриманні особистої гігієни. Специфічна профілактика не розроблена.

### 12.2.3. Загальна характеристика бактеріальних сапронозних захворювань

**Загальна характеристика.** Сапронози (від грец. *сапрос* — гнилий і *нозос* — захворювання) — інфекційні захворювання людей і тварин, збудники яких мешкають у зовнішньому середовищі як сапрофіти. Їх взаємодія з теплокровними зазвичай епізодична і неспецифічна. Як випадкові паразити вони мають широке і часто невизначене коло хазяїв.

Безпосередня передача збудника від хворого до здорового неможлива, тому епідемічний процес відбувається через незалежне інфікування від спільного джерела. Випадкові паразити зберігають життєздатність у широкому діапазоні інтенсивностей абіотичних факторів — температури, вологості, рН, органічного складу ґрунту тощо. Наприклад, збудники псевдотуберкульозу та лістеріозу мають психрофільні властивості, що забезпечує можливість існування в умовах порівняно низьких мінливих температур.

Сапронози класифікують за природними резервуарами збудників, які визначають специфіку ураження хазяїв та відповідні епідеміологічні прояви, а саме:

- ґрунтові (кlostридіози, лістеріоз);
- водні (легіонельози);
- зоофільні (лептоспірози, псевдотуберкульоз, кишковий ієрсиніоз);
- літофільні, або сапрофітонозні (лістеріози, псевдомонози).

Поділ сапронозів на ґрунтові і водні дещо умовний: збудники часто мешкають як у ґрунтах, так і водоймах. Можливе проникнення збудників із ґрунту в рослини через кореневу систему з подальшим зараженням траводічних ссавців. Зараження людини може відбуватися через ґрунт, воду, харчові продукти тваринного, рослинного та грибного походження.

### Збудник правцю

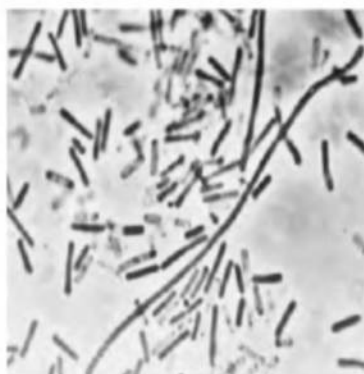
**Таксономічне положення.** Збудники правцю *Clostridium tetani* належить до роду *Clostridium*, родини *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, класу *Clostridia*, відділу *Firmicutes*. До роду належить понад 200 видів.

**Визначення.** Правець (від грец. *tetanos* — розтягнутий) — гостре інфекційне захворювання, викликане нейротоксичною дією бактеріального екзотоксину *C. tetani*, а саме ураженням нервової системи у формі періодичних генералізованих судом із постійним тонічним напруженням скелетних м'язів.

**Історична довідка.** Детальний опис клінічної картини захворювання та його зв'язок із пораненнями дав знаменитий давньогрецький лікар Гіппократ у V ст. до н.Е. Основні властивості збудника захворювання незалежно один від одного дослідили в 1883 р. українець, уродженець Буковини, хірург Нестор Дмитрович Монастирський (1847–1888) та в 1884 р. німецький терапевт Артур Ніколайер (1862–1942). Збудника захворювання під назвою *Bacillus tetani* описав у 1886 р. співробітник р. Коха німецький бактеріолог Карл Флюге (1847–1923). Чисту культуру бактерії виділив у 1887 р. японський бактеріолог Кітасато Сібасабуро (1852–1931), який пізніше (1890–1891 рр.) разом із німецьким імунологом Емілем Берінгом (1854–1917) отримали правцевий токсин й антитоксичну сироватку. Правцевий анатоксин, який досі використовують для вакцинації, був отриманий французьким вченим Гастоном Рамоном (1886–1963) у 1926 р.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Бактерії правцю — здатні до спороутворення грампозитивні палички із заокругленими кінцями довжиною 4–8 мкм і товщиною 0,3–0,8 мкм (рис. 12.86–12.87). У мазках клітини розташо-

вані поодинокі чи ланцюжками. Понад 20 джгутиків забезпечують рухливість клітини.



**Рис. 12.86.** Прижиттєва мікроскопія клітин *Clostridium tetani*. Збільшення  $\times 1350$



**Рис. 12.87.** Зовнішній вигляд *Clostridium tetani* під електронним мікроскопом. Збільшення  $\times 15\,000$

Бактерії утворюють термостійкі округлі, рідше овальні, термінально розташовані спори (рис. 12.88); клітина зі спорою всередині нагадує тенісну ракетку чи барабанну паличку.



**Рис. 12.88.** Термінальне розташування спор у *Clostridium tetani*. Збільшення  $\times 1350$

Новоутворені культури збудника правцю забарвлюються грампозитивно, а 4–5-добові культури (період максимального токсинутворення) — грамнегативно. Умовами оптимального росту колоній облігатного анаероба *Clostridium tetani* слугують: температура  $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH} = 6,8\text{--}7,4$ , час культивування 24–48 год. На МПА та желатині збудник росте повільно й водночас утворює тонкі прозорі безбарвні гладенькі S-колонії та сірувато-жовті шорсткі R-колонії. Завдяки ви-

довженим відросткам молоді S-колонії спочатку мають павукоподібну форму, а потім, з'єднуючись, утворюють «сітку» на поверхні середовища. При посіві уколом у стовпчик у напіврідкий агар через 24–48 год. S-колонії мають вигляд пушинок зі щільним коричневим центром, а R-колонії — сочевиці. При посіві у поживне середовище (бульйон) Кіта — Тароці колонії ростуть повільно з рівномірним помутнінням середовища, виділенням газу та появою неприємного запаху. На кров'яному агарі з глюкозою утворюють дуже дрібні сірі або каламутні лінзоподібні жовті колонії із зоною гемолізу різної ширини (рис. 12.89).



**Рис. 12.89.** Гемоліз середовища з кров'ю навколо колоній *Clostridium tetani*. Збільшення  $\times 3$

**Біохімічна активність** *C. tetani* низька, немає цитохрому, цитохромом-сидази, пероксидази, каталази. Більшість штамів інертна до вуглеводів; лише деякі ферментують глюкозу. *C. tetani* проявляє слабкі протеолітичні властивості і повільно розщеплює білки та пептони до амінокислот. Останні розкладаються до вугільної кислоти, водню, аміаку та індолу.

**Епідеміологія.** Захворювання на правець поширене на всіх континентах переважно в умовах жаркого вологого клімату, що зумовлено повільним загоєнням ран і підвищеною контамінацією ґрунтів спорами. Джерелом збудника є багато видів тварин, зокрема жуйних, у яких у травному тракті містяться спори і вегетативні форми. Бактерії правцю знайдено у кишечнику людини, однак їхні токсини руйнуються протеолітичними ферментами. Потрапляючи з випорожненнями в товщу ґрунту, спори правцевої палички зберігаються роками; за сприятливих температурних умов та відсутності кисню вони проростають, що призводить до накопичення бактерій. Спори стійкі до хімічних і фізичних впливів: вони виживають протягом 14 год. у 1 % розчині сулеми та 5 % — фенолу, витримують кип'ятіння впродовж 1–3 год. та автоклавування при  $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$  — до 60 хв., стійкі до дії низьких температур ( $-40$ – $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) та розсіяного сонячного світла. Отже, ґрунт водночас слугує природним резервуаром і джерелом інфекції.

Ураження людини відбувається через пошкодження шкіри внаслідок побутових і промислових травм. Патологічні стани розвиваються, якщо постраждали

своєчасно не звертаються за медичною допомогою. Воно можливе внаслідок опіків, обмороження, поранень, хірургічних операцій, абортів, пологів, при запальних процесах, трофічних виразках тощо. Інколи вхідні ворота інфекції виявити не вдається («криптогенний правець»). Основна група ризику — працівники сільського господарства, які становлять 80–86% хворих; також до групи ризику належать особи, які беруть участь у військових діях. Механізм передачі контактний, а його фактори — фекалії, бинти, медичні інструменти тощо.

Найбільшого поширення це захворювання набувало під час воєн. Так, під час Першої світової війни (1914–1918) захворювання на правець реєстрували у 1–1,2% поранених. Профілактичні заходи в роки Другої світової війни (1939–1945) дали змогу знизити захворюваність більше, ніж у 10 разів. Випадки правцю щорічно реєструють в усьому світі, однак переважно в країнах, що розвиваються. Найчастіше правець вражає новонароджених (до 80% випадків) і дітей молодшої вікової групи. За даними ВООЗ, у 1985 р. від правцю померло біля 800 тис. дітей, а в кінці ХХ ст. щорічна смертність становила понад 100 тис. Загалом щорічна смертність від правцю в наш час перевищує 1,2 млн чоловік. Рівень захворюваності суттєво залежить від співвідношення вакцинованих і невакцинованих осіб і в країнах, що розвиваються, досягає 10–50 випадків на 100 тис. населення. Хворі не становлять епідеміологічної безпеки.

**Фактори патогенності.** Патогенність збудника правцю зумовлена здатністю продукувати екзотоксини — тетаноспазмін і тетанолізін, а також особливий протеїн, що підсилює синтез ацетилхоліну.

*Тетаноспазмін* — однорідний за антигенною структурою поліпептид із молекулярною масою 150 000 Да. Його дія дистантна, оскільки бактерії рідко потрапляють за межі ран. Цей токсин фіксується на поверхні відростків нервових клітин, проникає в них за рахунок ліганд-опосередкованого ендцитозу, звідки завдяки аксонному транспорту потрапляє до ЦНС. Механізм дії пов'язаний із пригніченням вивільнення нейромедіаторів гальмування, а саме гліцину та  $\gamma$ -аміномасляної кислоти у синапсах, де токсин зв'язується зі специфічними білками (синаптобrevін та целюбrevін).

*Тетанолізін (тетаногемолізін)* спричинює гемолітичну, кардіотоксичну та летальну дію; посилює секрецію медіаторів у нервово-м'язевих синапсах. Максимальне накопичення токсину в культурі спостерігають через 20–30 год.

**Антигенна структура.** У *S. tetani* виявлені O- та H-АГ. За джугутиковим АГ (H-АГ) виділяють 10 сероварів. Усі вони ідентичні за антигенними властивостями, продукують тетаноспазмін і тетанолізін.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Вхідними воротами інфекції слугують травмовані зовнішні покриви. Правець — токсинемічна інфекція, основним патогенетичним фактором якої є особливий токсин. Спори збудника залишаються в місці вхідних воріт. За анаеробних умов (некрози тощо) спори проростають у вегетативні форми, які інтенсивно виробляють правцевий екзотоксин. Ураження нервової системи зумовлене наявністю в клітинах тета-

носпазміну. Він пригнічує вивільнення гальмівних нейромедіаторів, зокрема гліцину і гама-аміномасляної кислоти, зв'язуючись із синаптичними білками (синаптобревіном і целюбревіном) у синапсах. Як наслідок, порушується координація еферентних рефлекторних дуг. Імпульси спонтанно виникають у мотонейронах і безперешкодно надходять до поперечно-пошмугованих волокон, зумовлюючи тонічну напругу, насамперед жуйної та мимічної мускулатури. Крім того, блокада нейронів ретикулярної формації стовбура головного мозку гальмує дію парасимпатичного відділу нервової системи, водночас активуючи симпатичний. Це викликає підвищення температури тіла і потовиділення, що може бути причиною гіповолемії.

Постійна м'язова напруга, поєднуючись із порушенням периферійної гемодинаміки, призводить до розвитку метаболічного ацидозу (зниження рН крові) та судомного синдрому. Патологічні скорочення м'язів провокуються аферентною імпульсацією від тактильних, слухових, нюхових та інших рецепторів. Виникає «замкнене коло»: метаболічний ацидоз і порушення мікроциркуляції спричиняють розвиток судом, а судомний синдром стимулює вказані процеси. Метаболічний ацидоз також викликає порушення діяльності дихального і судинорухового центрів. Отже, важкий метаболічний ацидоз сумісно з вторинними бактеріальними ускладненнями зумовлюють розвиток поліорганної недостатності. Тривалість інкубаційного періоду коливається від одної до 30 діб (у середньому 1–2 тижні), тобто клінічні прояви розвиваються, як правило, після часткового або повного загоєння травм. Доведено, чим коротший інкубаційний період, тим важчий перебіг захворювання.

Першим діагностичним симптомом правцю є тризм (рис. 12.90) — тонічна напруга жуйних м'язів, яка спочатку перешкоджає відкриванню рота, а далі унеможлиблює розімкнення зубів.

Далі порушення м'язового тону поширюється на мимічні зморшки; риси обличчя спотворюються, з'являється так звана сардонічна посмішка (стійка гримаса, обумовлена судомами мимічних м'язів; рис. 12.91).



**Рис. 12.90.** Клінічний прояв правцю — тризм



**Рис. 12.91.** Сардонічна посмішка

Майже одночасно розвивається дисфагія — важкість ковтання внаслідок спазму м'язів. Тризм, сардонічна посмішка та дисфагія — триада симптомів, яка не трапляється при інших захворюваннях, дає змогу в ранній період діагностувати правець. Упродовж 2–4 діб зростає тонус (гіпертонус) м'язів потилиці, спини, живота, кінцівок. Гіпертонус поширюється від голови донизу. Розвивається ригідність м'язів потилиці; тіло хворого набуває незвичних поз; часто люди лежать на спині, спираючись на підлогу лише потилицею та п'ятами (опістотонус, або тетанічний спазм; рис. 12.92). Інколи тулуб згинається вперед (емпростотонус).

Особливості ураження м'язової системи — це постійний гіпертонус м'язів, виражені м'язові болі тощо. Надалі під впливом будь-яких зовнішніх навіть незначних подразників виникають загальні тетанічні судоми тривалістю від кількох секунд до 1–3 хв.

За ступенем поширення виділяють генералізований правець з описаними вище клінічними проявами і місцевий правець — локальне ураження в ділянці поранення (місцевий гіпертонус і локальні судоми); бульбарний (головний) правець Брунера з ураженням верхніх відділів спинного та довгастого мозку, паралічем м'язів обличчя, шиї, судинорухового і дихального центрів; правець Розе, який виникає при пораненнях і травмах голови та обличчя. Правець новонароджених зазвичай генералізований і розвивається внаслідок відсутності поствакцинального імунітету (рис. 12.93).



Рис. 12.92. Опістотонус



Рис. 12.93. Правець новонароджених

За клінічною картиною виділяють легкі, середньої тяжкості та тяжкі форми захворювання. За легкого перебігу спостерігають порушення руху очей. При середньо тяжкій формі реєструють деякі прояви паралітичного синдрому, а при тяжкій фіксують розвиток дихальної недостатності і порушення функцій довгастого мозку у формі бульбарного розладу.

Спостерігають дві відміни в проявах початку захворювання. За першої відбувається поєднання гастроентериту і загальної інтоксикації (нудота, блювота, болі у животі, головний біль). Неврологічна симптоматика (порушення ковтання, дисфагія та офтальмоплегічний синдром) проявляється через кілька годин

або навіть на другу добу. За іншої відміни спочатку проявляються симптоми ураження нервової системи.

**Імунітет.** Постінфекційний імунітет, як правило, не формується, оскільки токсигенна доза правцевого токсину в багато разів нижча від імуногенної, що й спричинює повторні захворювання. Природний імунітет відсутній. Після імунізації розвиваються пасивний недовготривалий та активний — стійкий, напружений і пожиттєвий форми імунітету.

**Принципи діагностики.** Лабораторна діагностика має другорядне значення, бо токсин у крові хворих не знаходять навіть за допомогою дуже чутливих методів. Визначення антитоксичних антитіл не має діагностичного значення, бо свідчить лише про попереднє щеплення. Застосовують бактеріоскопічний, бактеріологічний і біологічний методи.

Якщо в матеріалі (мазки-відбитки, гістологічні проби), взятого від хворого або трупа, виявлено тонкі довгі грампозитивні палички з округлими термінальними спорами, то це викликає підозру на наявність збудника правцю. Однак це не є підставою робити висновок про наявність збудника, тому що в пробах можуть бути морфологічно подібні інші види клостридій. Виділити культуру збудника із рани вдається не більше ніж у 30 % хворих.

При бактеріологічному дослідженні дослідний матеріал (проби з місця вхідних воріт; шовний хірургічний матеріал; ґрунт; повітряний пил тощо) висівають на середовище Кіта — Тароці, інкубують в термостаті 3–4 доби, а потім переносять на щільні поживні середовища для отримання ізольованих колоній. При вивченні зразків від хворих або трупів одночасно з бактеріологічним аналізом встановлюють наявність правцевого токсину методом біологічної проби на мишах. Для цього матеріал подрібнюють, додають подвійний об'єм фізіологічного розчину, та фільтрують; частину фільтрату змішують з протиправцевою сироваткою з розрахунку 0,5 мл сироватки на 1 мл екстракту та інкубують впродовж 40 хв. Згодом одній групі тварин вводять екстракт без попередньої інкубації з сироваткою, а другій — проінкубовану суміш. При наявності токсину у тварин першої групи розвиваються симптоми захворювання.

**Лікування та профілактика.** За підозри на правець хворих потрібно негайно госпіталізувати, виконати необхідну хірургічну обробку ран, з метою видалення нежиттєздатних тканин. Для нейтралізації циркулюючого екзотоксину внутрішньом'язево одноразово вводять 50–100 тис. МО протиправцевої очищеної концентрованої сироватки або 900 МО протиправцевого імуноглобуліну людини.

На фіксований у тканинах токсин вказані засоби не діють. Тому важлива роль належить патогенетичним методам терапії — використанню міорелаксантів (тубокурарин, алоферин) довготривалої дії. Окрім того, потрібно застосовувати протисудомні засоби (нейролептики, транквілізатори). Антибіотики призначають хворим для профілактики розвитку і лікування пневмоній і сепсису. Для специфічної профілактики захворювання на правець проводять планову або екстрену імунізацію.

Для створення штучного активного імунітету застосовують правцевий анатоксин, сорбований на гідроксиді алюмінію у складі вакцин:

- АКДП — кашлюково-правцево-дифтерійна вакцина. Це суміш із завіси вбитих кашлюкових мікроорганізмів і очищених дифтерійного та правцевого анатоксинів, сорбованих на гідроксиді алюмінію.
- АДП — дифтерійно-правцевий анатоксин — суміш очищених дифтерійного і правцевого анатоксинів, сорбованих на гідроксиді алюмінію.
- АДП-М — рідкий дифтерійно-правцевий очищений адсорбований анатоксин зі зменшеним вмістом антигенів. Це суміш очищених дифтерійного і правцевого анатоксинів, сорбованих на гідроксиді алюмінію.

Первинну вакцинацію проводять дітям тримісячного віку (курс включає три ін'єкції АКДП з інтервалами в 30–40 діб) за календарем щеплень. Термінову профілактику здійснюють при травмуванні, опіках, обмороженнях із використанням АДП-М. Також використовують очищену концентровану рідку протиправцеву сироватку — білкову фракцію сироватки крові людей, гіперімунізованих правцевим анатоксином або токсином зі специфічними імуноглобулінами. Також застосовують протиправцевий імуноглобулін людини — очищену і концентровану білкову фракцію сироватки крові донора, імунізованого правцевим сорбованим анатоксином.

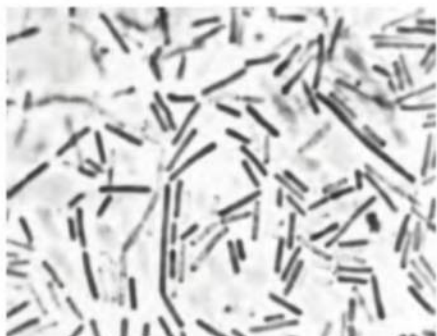
### Збудник ботулізму

**Таксономічне положення.** Збудник ботулізму *Clostridium botulinum* належить до роду *Clostridium*, родини *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, класу *Clostridia*, відділу *Firmicutes*.

**Визначення.** Ботулізм — це гостре інфекційне захворювання із групи сапронозів. Розвивається під час вживання харчових продуктів, в яких внаслідок життєдіяльності *C. botulinum* накопичився токсин, що блокує передачу нервових імпульсів.

**Історична довідка.** Це захворювання вперше було відмічене як харчове отруєння в Європі під час наполеонівських війн (1795–1813). Захворювання вперше описав у 1818 р. доктор медицини Едуард Зенгбуш (1807–1861) у Росії. Детально клінічні прояви отруєння описані у 1817–1822 рр. німецьким дослідником Юстинусом Кернером (1786–1862). Збудник ботулізму (*Bacillus botulinus*) у 1895 р. відкрив бельгійський бактеріолог Еміль Ван Ерменгем (1851–1922). Рід *Clostridium* описав у 1880 р. німецький мікробіолог А. Празмовський (1853–1920); він же ввів до нього збудника ботулізму, який отримав сучасну назву — *Clostridium botulinum*.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Збудник ботулізму (*Clostridium botulinum*) — це спороутворювальні грампозитивні палички із закругленими кінцями довжиною 4–8 мкм і товщиною 0,3–0,8 мкм. У мазках клітини розташовані поодинокі чи ланцюжками (рис. 12.94). Вони рухаються за допомогою 20 і більше джгутиків, розташованих на всій поверхні клітини (рис. 12.95).



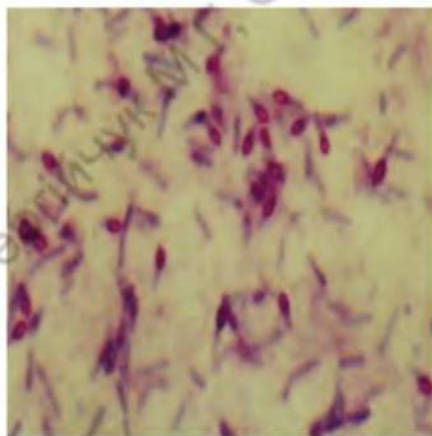
**Рис. 12.94.** Прижиттєва мікроскопія *Clostridium botulinum*.  
Збільшення  $\times 1350$



**Рис. 12.95.** Зовнішній вигляд клітин *Clostridium botulinum*.  
Збільшення  $\times 15000$

Утворюють термостійкі круглі, рідше овальні, спори, які розташовані в клітині субтермінально (рис. 12.96). Діаметр клітини в 2–3 рази перевищує її товщину; бактерія зі спорою всередині нагадує тенісну ракетку чи барабанну паличку.

Новоутворені культури забарвлюються грампозитивно (рис. 12.97), а на 4–5-ту добу культивування, період максимального токсиноутворення, грамнегативно (рис. 12.98).



**Рис. 12.96.** Субтермінальне розташування спор у *Clostridium botulinum*.  
Збільшення  $\times 1350$

Умовами оптимального росту для *Clostridium botulinum* є температура  $+28-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  при  $\text{pH} = 7,2-7,4$ , для проростання спор —  $6,0-7,2$ . Колонії ростуть у рідких середовищах (Кіта — Тароці, бульйони із гідролізатів казеїну, м'яса, риби) за умови попереднього видалення  $\text{O}_2$  шляхом кип'ятіння впродовж 15–20 хв. із швидким наступним охолодженням. Ріст супроводжується помутнінням середовища та газоутворенням. Перші колонії *C. botulinum* з'являються через

24 год. культивування; за морфологічними ознаками їх поділяють на дві категорії. До першої категорії належать сферичні світло-жовтого кольору колонії округлої форми, з рівними краями, гладенькою та блискучою поверхнею (S-форми) (рис. 12.99); а до другої — неправильні сплюснені R-форми з нерівними краями та шорсткою поверхнею (рис. 12.100).



**Рис. 12.97.** Мікрофотографія добової культури *C. botulinum*. Збільшення  $\times 1150$ .



**Рис. 12.98.** Мікрофотографія клітин *C. botulinum* на 4–5-ту добу культивування. Збільшення  $\times 1150$



**Рис. 12.99.** S-форми колоній *Clostridium botulinum* на 5% кров'яному агарі. Збільшення  $\times 3$



**Рис. 12.100.** R-форми колоній *Clostridium botulinum* на 5% кров'яному агарі. Збільшення  $\times 3$

Оптимальні умови для токсинування вегетативними формами: низький парціальний тиск кисню (0,40–1,33 кПа) і температура в межах  $+28$ – $35$  °C; винятком є збудник типу E, якому не потрібні жорсткі анаеробні умови, а розмноження можливе при температурі домашнього холодильника ( $+3$  °C). На кров'яному

агарі з глюкозою утворюються дуже дрібні сірі або каламутні лінзоподібні жовті колонії із зоною гемолізу різної ширини (рис. 12.101).



**Рис. 12.101.** Гемоліз середовища з кров'ю навколо колоній *Clostridium botulinum*. Збільшення  $\times 3$

**Біохімічна активність.** Залежно від біохімічних властивостей виділяють чотири групи *C. botulinum*:

Бактерії I групи проявляють виражені протеолітичні властивості, гідролізують желатину, ферментують глюкозу і мальтозу; проявляють ліпазну активність на яєчному агарі.

Бактерії II групи мають сахаролітичну активність (глюкоза, мальтоза), але позбавлені протеолітичної.

Бактерії III групи проявляють ліпазну активність і гідролізують желатину.

Бактерії IV групи гідролізують желатину, але не проявляють сахаролітичних властивостей.

Усі серотипи *C. botulinum* утворюють желатину, лецитиназу і  $H_2S$ ; більшість має широкий спектр сахаролітичної активності: бактерії серотипів *A*, *B*, *E*, *F* ферментують глюкозу, мальтозу, фруктозу, сахарозу; *C* і *D* — глюкозу і мальтозу; *G* — інертний до вуглеводів.

**Епідеміологія.** Спори дуже стійкі до впливу різних доз факторів навколишнього середовища, зокрема заморожування, висушування, прямої дії ультрафіолетового опромінення. Вони інактивуються лише за умов автоклавування при  $+160$ – $170$  °C протягом 60–120 хв. Спори зберігаються у ґрунті чи у висушеному стані впродовж багатьох років. Спори під дією 20 % формаліну гинуть через 24 год., етилового спирту — через 2 год. При підвищенні температури із вегетативних форм утворюються так звані дрімаючі спори, які проростають лише через 6 місяців. Вегетативні форми витримують концентрації NaCl у воді до 18 %, малосприйнятливі до дії консервантів і температури до  $+58$  °C. У 2–3 % лужних розчинах гинуть за 3–5 хв., при  $+100$  °C — через 10 хв.

У процесі життєдіяльності *C. botulinum* продукує специфічний нейротоксин — ботулотоксин. Оптимальна температура токсинування для серотипів *A*, *B*, *C*, *D* становить  $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *E* і *F* —  $+28\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ботулінічні токсини в довкіллі (ґрунти, водне середовище) та консервованих продуктах зберігаються роками. Вони стійкі до кислого середовища, витримують високі концентрації кухонної солі до 18%, не руйнуються в продуктах, які містять різні спеції. Досить швидко інактивуються під впливом лугів, під час кип'ятіння повністю втрачають токсичні властивості впродовж 10 хв., а під впливом невеликих концентрацій перманганата калію, хлору або йоду — через 15–20 хв. Етиловий спирт і рідини, що його містять, також руйнують токсин. У ШКТ він знижує свою токсичність, за винятком серовару *E*, який під впливом трипсину підсилює свої властивості в 10 тис. разів. Наявність ботулотоксину в харчових продуктах зазвичай не змінює їх органолептичні властивості. Здуття консервів, запах прогірклого масла пов'язані із супутньою анаеробною флорою (*C. perfringens* та ін.) та не обов'язково свідчать про наявність саме *C. botulinum*.

Бактерії *C. botulinum* є в багатьох природних екосистемах. Розрізняють сім антигенних сероварів: *A*, *B*, *C* (підтипи *C1* та *C2*), *D*, *E*, *F*, кожен із яких виробляє специфічний екзотоксин. У людей ботулізм викликають серотипи *A*, *B*, *E*; значно рідше — *F*. Серотип *C* викликає паралітичне захворювання птахів (курей, качок тощо), яке отримало назву «лібернек». Серотип *D* викликає параліч великої рогатої худоби — лямзикте. Бактерії серовару *E* мешкають у мулі водойм та інфікують рибу.

Найбільшу епідеміологічну небезпеку становлять м'ясні, рибні, грибні та овочеві консерви, переважно домашнього приготування. Природний резервуар інфекції — ґрунти, вода, різні види тварин. Спори, потрапляючи в харчові продукти, проростають та утворюють токсин, який при вживанні їжі викликає отруєння. Таким чином, аліментарний механізм передачі реалізується оральним шляхом.

Значно рідше трапляються випадки захворювання, викликані зараженням спорами. До них належать рановий ботулізм і ботулізм новонароджених.

Рановий ботулізм розвивається у забруднених ранах, внаслідок чого створюються близькі до анаеробних умови. При цьому із спор, що потрапили до ран, проростають вегетативні форми, які продукують ботулотоксин — причину неврологічних розладів. Наркомани заражаються в результаті ін'єкцій або наскірних скарифікацій «чорного героїну» («чорна смола»), вихідний матеріал для приготування якого забруднений ґрунтом і, таким чином, контамінований спорами.

Ботулізм новонароджених спостерігають у дітей перших шести місяців життя переважно із сімей, які проживають у незадовільних санітарно-гігієнічних умовах.

**Фактори патогенності.** Ботулотоксин — білок із молекулярною масою від 60 до 150 кДа; проявляє нейротоксичну дію. Це суміш кількох екзотоксинів, які різняться за хімічною будовою та антигенною структурою,  $\text{Zn}^{2+}$ -залежні ендопептидази.  $LD_{50}$  для мишей коливається у межах 0,1–1,0 нг на 1 кг маси.

При протеолізі молекула токсину розщеплюється на два фрагменти, зв'язані між собою дисульфідним містком (*L* – легкий і *H* – важкий ланцюги). *H* – ланцюг (100 *kDa*) зумовлює транслокацію та зв'язування з поверхнею нейрона, а *L* – ланцюг (50 *kDa*) діє в цитозолі нейронів.

Відповідно до швидкості седиментації розрізняють:

- 12S-токсини (*M*-токсини) складаються з макромолекули нейротоксину (*H*-ланцюг) та молекули нетоксичного і негемаглютинуючого білка (*L*-ланцюг);
- 16S-токсини (*L*-токсини) складаються з молекули нейротоксину та гемаглютинуючого нетоксичного білка;
- 19S-токсини (*LL*-токсини) мають аналогічну будову, але більшу молекулярну масу.

Всім вказаним токсинам властива гемолітична дія.

**Антигенна структура** мало вивчена. Доведено наявність джгутикових групспецифічних (*H*-) та соматичних типоспецифічних (*O*-) АГ, які не мають токсичних властивостей. Серологічна ідентифікація *C. botulinum* заснована на виявленні токсинів. Залежно від структури виділяють 7 сероварів.

**Патогенез та клінічні прояви захворювання.** Ботулізм – токсинемічна інфекція; основним патогенетичним фактором є токсин, який надходить у кров і відповідно поширюється організмом. При звичайному зараженні (харчовий шлях) він потрапляє до організму разом із їжею. Інкубаційний період триває від кількох годин до 2–5 діб, частіше 12–24 год.; інколи може продовжуватись до 10–14 діб.

Всмоктування ботулотоксину відбувається через слизову оболонку ШКТ, починаючи з порожнини рота. Найбільш інтенсивне проникнення в кров і периферійні нервові закінчення відбувається через слизові шлунка і тонкого кишечника. *H*-ланцюг зв'язується із синаптичною мембраною нервово-м'язевих синапсів холінергічних нервових закінчень, які іннервують поперечно-пошмуговану мускулатуру, та із закінченнями блукаючого нерва, що іннервує гладку мускулатуру. Безпосередньою мішенню нейротоксину стають інтегральні синаптичні білки, які розщеплюються. Токсини сероварів *A* і *E* розщеплюють білок SNAP-25, а серовару *B* – синаптобrevін. У синаптичних пухирцях утворюються отвори, що призводить до порушення їхнього злиття із мембраною та блокади нервового імпульса. Холінергічна активність в синапсах майже не змінюється. Внаслідок дії токсину в першу чергу порушується іннервація м'язів, які знаходяться у стані постійної і високо диференційованої функціональної активності (окорухові, дихальні, глоткові м'язи). Ураження токсином нервових клітин призводить до інактивації обмінних процесів і розвитку трофічних зрушень нервової системи. Ботулотоксин вибірково вражає рухові ядра ЦНС, викликає звуження просвіту кровоносних судин, зокрема головного мозку. Токсин пригнічує активність АТФ в міокарді, порушуючи обмінні процеси. Під його впливом зменшуються слиновиділення, секреторна і моторна активність

шлунка і кишок. Розвиваються ураження дихального центру, параліч м'язів гортані, глотки.

Прояви захворювання залежать від кількості токсину, що поступив в організм, та загального фізіологічного стану людини. Крім уражень ЦНС, ботулотоксин викликає периферійні порушення нервово-м'язової передачі, що спочатку проявляється у в'ялості рухів чи повній адинамії з наступним розвитком парезів очних, глоткових і гортанних м'язів, м'язів шиї та кінцівок тощо.

**Імунітет.** Природного імунітету люди не мають. Перенесене захворювання не викликає імунітету, бо токсигенна доза ботулотоксину набагато нижча імуногенної. Після вакцинації розвивається стійкий варіантоспецифічний штучний імунітет.

**Принципи діагностики.** Діагноз ботулізму встановлюють на основі епідеміологічних даних (вживання консервів, груповий характер захворювання). Аналізу підлягають залишки харчових продуктів, блювотні маси, промивні води шлунка, фекалії, сеча, секційний матеріал.

Дослідження водночас здійснюють у двох напрямках. По-перше, визначають ботулотоксин в крові, що є абсолютним підтвердженням етіології захворювання. Для цього використовують реакцію нейтралізації токсинів антитоксичними сироватками з біопробою на білих мишах: до введення протиботулінічної сироватки беруть 15–30 мл венозної крові. Її аналіз упродовж 8 год. дає змогу визначити наявність ботулінічного токсину та його тип.

Другий напрямок — виділення збудника ботулізму шляхом проведення посіву вмісту шлунка, випорожнення на анаеробні поживні середовища (Кіта — Тароці, бульон Хотингера). Однак для визначення серологічного типу токсину, який продукується збудником, необхідно додатковий час. Щоб визначити токсин і виділити збудника, аналізують секційний матеріал, а у випадку ранового ботулізму — виділення із ран, кусочки тканини. Ботулізм новонароджених підтверджують визначенням у їхній крові ботулотоксинів або збудника у випорожненнях.

Таким чином, кров досліджують на наявність токсину в біологічній пробі на мишах або мурчаках, випорожнення лише на наявність збудника — при посіві на поживні середовища, а весь інший матеріал — на наявність токсину і збудника. Банки з консервованими продуктами витримують у термостаті 10–20 діб, стерильно відбирають 50–100 г вмісту, розтирають у ступці та центрифугують; у надосадовій рідині визначають токсин, а в осаді — збудника.

**Лікування та профілактика.** Всі хворі з підозрою на ботулізм повинні бути терміново госпіталізовані. При лікуванні насамперед механічно видаляють інфіковану їжу, промиваючи та очищаючи ШКТ.

Для нейтралізації токсину, якщо серотип збудника не встановлений, внутрішньовенно вводять суміш антитоксичних ботулінічних сироваток чотирьох типів (А, В, С, Е). Сироватки вводять невеликими дозами (роздрібно) за методом Безредька для профілактики розвитку анафілактичного шоку. Одноразового

введення сироватки зазвичай буває недостатньо, тому для досягнення клінічного ефекту її вводять щоденно. Після лабораторного виявлення типу збудника вводять відповідну йому моновалентну конячу сироватку. Рекомендують щоденне вживання антибіотиків для пригнічення життєдіяльності збудника в кишечнику (левоміцетин, тетрацикліни) впродовж 7–8 діб. Проводять дезінтоксикаційну терапію низькомолекулярними розчинами (гемодез) та внутрішньовенним введенням плазми.

Для специфічної профілактики застосовують ботулінічний поліанатоксин (суміш анатоксинів А, В та Е). Для термінової профілактики використовують полівалентну (А, В, Е) конячу сироватку в рідкому і сухому вигляді. Неспецифічна профілактика заснована на дотриманні технологій приготування і збереження консервованої продукції.

### Збудники легіонельозу

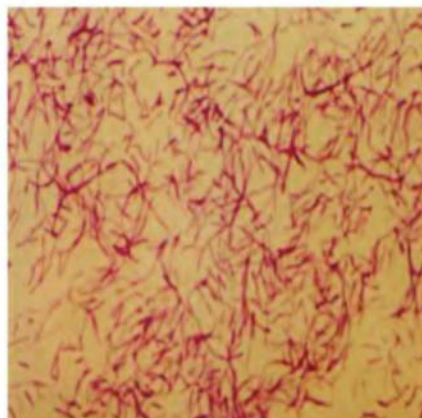
**Таксономічне положення.** Збудники легіонельозу (переважно *Legionella pneumophila*; також *L. bozemanii*, *L. jordanii*, *L. oakridgensis* та ін.) належать до роду *Legionella*, родини *Legionellaceae*, порядку *Legionellales*, класу *Gammaproteobacteria*, відділу *Proteobacteria*. До цього роду зараховують близько 60 видів.

**Визначення.** Легіонельоз (пітсбургська пневмонія, лихоманка Понтіак, лихоманка Форт–Браг) — група сапронозних гострих інфекційних захворювань, спричинених бактеріями роду *Legionella*, що характеризується ураженням дихальної, нервової і травної систем та високою летальністю.

**Історична довідка.** Захворювання («хвороба легіонерів») вперше зареєстроване під час з'їзду членів ветеранської організації «Американський легіон» у Філадельфії в 1976 р. Із 4000 учасників з'їзду у 221 людини виникло ГРЗ, яке супроводжувалось тяжкою пневмонією (34 хворих померли). У 1977 р. Дж. Мак-Дейд і К. Шепард виділили із легеневої тканини людини, яка померла під час спалаху захворювання у Філадельфії, невідому грамнегативну паличку. Внаслідок ретроспективного вивчення сироваток хворих, що зберігалися в центрі боротьби з хворобами (Атланта, США), відомому американському бактеріологу Д. Бренеру зі співробітниками в 1979 р. вдалося довести, що збудниками цих спалахів були різні види раніш невідомого роду. Йому ж належить опис самого роду *Legionella* та кількох видів, включаючи типовий — *L. pneumophila*.

**Морфологічні та культуральні властивості.** Легіонели — аеробні грамнегативні циліндричні або ниткоподібні палички розмірами зазвичай  $2\div 3 \times 0,5\div 0,7$  мкм; інколи до 200 мкм завдовжки (рис. 12.102).

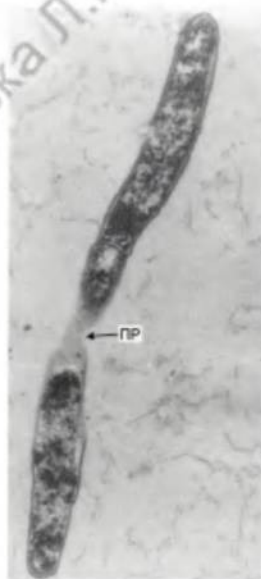
Це факультативні внутрішньоклітинні паразити, спор не утворюють, їм властива наявність внутрішньої і зовнішньої мембран; полісахаридна капсула відсутня; мають внутрішньоклітинні жирові вакуолі, а також велику кількість рибосом. Перерва між поділами становить 2–4 год. Можливо, що в альвеолах хворих збудник утворює джгутики. Поділ легіонел відбувається шляхом утворення перетинки (рис. 12.103–12.104).



**Рис. 12.102.** Мікрофотографія клітин *Legionella pneumophila*.  
Збільшення  $\times 1150$

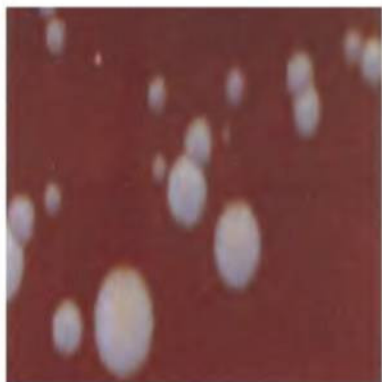


**Рис. 12.103.** Зовнішній вигляд клітин *L. pneumophila*. Контрастування ураніацетатом. Збільшення  $\times 10000$



**Рис. 12.104.** Формування перетинки при поділі клітини леґіонели.  
Збільшення  $\times 5000$

При культивуванні колонії ростуть на ФЖ- та вугільно-дріжджовому агарі, в жовтковому мішку курячих ембріонів, на культурі фібробластів легень людини і тварин. При культивуванні на ФЖ-агарі з додаванням *L*-цистеїну і пірофосфату заліза через 3–5 діб утворюють характерні колонії блакитного кольору з коричневим пігментом, який дифундує в агар (рис. 12.105); на вугільно-дріжджовому агарі формуються колонії з кремовим відтінком (рис. 12.106).



**Рис. 12.105.** Колонії *L. pneumophila* на 5 добу культивування на ФЖ-агарі. Збільшення  $\times 3$



**Рис. 12.106.** Колонії *L. pneumophila* на 5 добу культивування на вугільно-дріжджовому агарі. Збільшення  $\times 3$

**Біохімічні властивості.** Легіонели містять естерази, протеолітичні та гліколітичні ферменти. Ферментативна активність залежить від середовища культивування і умов мешкання.

**Епідеміологія.** Легіонели поширені в природних і штучних водоймах, часто паразитують в одноклітинних тваринах — амебах. Наявність збудника в системах водопостачання і кондиціонування повітря є передумовою інфікування людей при вдиханні водяних аерозолів, які утворюються в кондиціонерах і ванних кімнатах. Це сезонне (найчастіше влітку та восени) захворювання не передається від хворої людини до здорової. Захворювання тварин і птахів не зареєстровано. Стійкість до більшості дезінфектантів така ж, як у неспорутворювальних бактерій. Легіонели чутливі до УФ-опромінення та до антибіотиків.

**Фактори патогенності.** Патогенез зумовлений термостабільним білково-полісахаридним ендотоксином із гемолітичною активністю та цитолізином з цитотоксичною і протеолітичною дією.

**Патогенез та клінічні прояви.** Вхідні ворота інфекції — дихальні шляхи. Збудник викликає патологічні зміни в легенях, зокрема пневмонію, тобто запально-некротичне запалення бронхіол і альвеол. Бактерії продукують ендотоксин, який викликає системне ураження з дихальною і нирковою недостатністю, порушення діяльності серцево-судинної системи. Інкубаційний період становить від 2 до 10 діб. Концентрація збудника в уражених клітинах досягає  $10^{12}$ – $10^{13}$  мк/мл. Виділяють три клінічні форми легіонельозу: 1) хвороба легіонерів з тяжкою пневмонією; 2) лихоманка Понтіак — респіраторне захворювання без пневмонії; 3) лихоманка Форт–Браг — гостре лихоманкове захворювання з висипами на шкірі (екзантема). Захворювання починається гостро, його перебіг характеризується зростанням температури до  $+40$  °С, головним болем, кашлем з мокротами. Інколи розвивається інфекційно-токсичний шок. Навіть за умов вчасної діагностики та адекватного лікування летальність сягає 20 %.

**Антигенна структура** достатньо складна, основними антигенами є типі- і групоспецифічні; у *L. pneumophila* виділяють не менше 8 серогруп.

**Імунітет** після перенесеного захворювання має виражений клітинний характер, штамоспецифічний та нетривалий. Антитіла помітної ролі не відіграють.

**Принципи діагностики.** Оскільки клінічна діагностика дуже складна, вирішальними у встановленні діагнозу є дані мікробіологічних і серологічних досліджень: виявлення на 2–10-ту добу антигенів в крові і сечі з використанням імуноферментного аналізу (ІФА); встановлення наявності антитіл в крові через 1–3 тижні після початку захворювання за допомогою ІФА. Застосовують також генодіагностику (ПЛР). Для посіву матеріалу (мокроти, слизу, біоптату) зазвичай використовують середовище Мюлера — Хінтона з додаванням солей заліза та L-цистеїну. Ставлять біопроби на мурчаках або білих мишах.

**Лікування та профілактика.** Застосовують антибіотики (рифампіцин, еритроміцин, тетрациклін) і фторхінолони. Специфічна профілактика не розроблена. Заходи неспецифічної санітарно-гігієнічної профілактики зводяться в основному до належного утримання кондиціонерів, ванних і душових кімнат, обстежень водних резервуарів.

### Питання для самоконтролю

1. За якими властивостями інфекційні захворювання відрізняють від інших патологій?
2. В чому полягає принципова різниця між поняттями «патогенність» та «вірулентність»?
3. Що саме називають «факторами патогенності»?
4. Які особливості генетичного кодування факторів патогенності?
5. Який біологічний смисл існування систем секреції?
6. Чому існує таке велике різноманіття систем секреції?
7. Чи можна штучно впливати на патогенність і вірулентність мікроорганізмів?
8. Як пояснити необхідність регуляції експресії генів за принципом «quorum sensing» у бактерій?
9. Яка антигенна структура *Neisseria meningitidis*?
10. Які штами збудника дифтерії характеризуються здатністю до токсиноутворення?
11. Як проводять ідентифікацію R- та M-форм холерних вібріонів?
12. Який механізм дії ентеротоксигенних кишкових паличок?
13. Охарактеризуйте методи лабораторної діагностики сифілісу.
14. До якого антигену утворюються антитіла в організмі хворого на лепру?
15. На чому базується туберкулінодіагностика?
16. Які методи використовують для діагностики сибірської виразки?
17. Який механізм передачі при захворюванні на правець?

## РОЗДІЛ 13. ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

### 13.1. Механізми антибактеріального імунітету

В основі розвитку інфекційного процесу провідну роль відіграють дві основні сторони протистояння — це, з одного боку, збудник, що реалізує всі свої патогенні властивості, а з іншого — організм хазяїна, який має механізми захисту і боротьби зі збудником. Переваги з того чи іншого боку визначають подальшу картину розвитку подій — одужання або загибелі організму хазяїна. Вчення про імунітет історично виникло у процесі пізнання механізмів захисту саме від інфекційних захворювань і пов'язане з відкриттям вакцин проти віспи й сказу, запровадженням пасивної імунізації проти дифтерії, туберкульозної реакції для діагностики туберкульоз тощо. Ці відкриття сприяли розробленню ефективних методів діагностики, профілактики і лікування інфекційних захворювань, що зумовило різке скорочення їх чисельності та збільшення тривалості життя людей у розвинених країнах. Проте і нині питання, пов'язані з вивченням протиінфекційного імунітету, надзвичайно актуальні у зв'язку з виникненням стійких до антибіотиків та інших антимікробних засобів штамів патогенів, появою нових збудників інфекційних захворювань і швидким їх поширенням унаслідок широких контактів людей з різних континентів. Для деяких нових збудників характерна значна мінливість, здатність гальмувати захисні реакції організму, що зумовлює тяжкий перебіг хвороби та стримує створення ефективних антимікробних препаратів і вакцин.

**Імунітет** організму є еволюційно сформованим механізмом захисту від біологічної агресії екзогенних (інфекційні агенти) та ендогенних (змінені та пухлинні клітини) агентів. Захист забезпечується здійсненням контролю за сталістю фізико-хімічної структури соматичних клітин організму та виявлення серед них клітин з ознаками «чужого» та розвитку імунних реакцій, спрямованих на їх знищення та виведення з організму. Відповідно до сучасних уявлень, **імунна система** — це багатофакторна система, що здійснює захист організму послідовним залученням різних еволюційно закріплених механізмів, функціонування та взаємодія яких чітко регулюються. За механізмами розпізнавання, ізоляції та знешкодження патогенів усі фактори імунної системи поділяють на **природні та набуті**. Ця система включає **клітинні та гуморальні** фактори.

**Природні** механізми захисту сформовані філогенетично і притаманні всім живим організмам. У ссавців до клітинних факторів імунної системи належать різні типи ядромісних клітин, розсіяних по всьому організму, які, взаємодіючи між собою й іншими клітинами, продукують різні біологічно активні речовини — гуморальні фактори імунітету. До природних клітинних факторів відносять моноцити, макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, мастоцити, природні кілерні клітини та дендритні клітини, а до гуморальних факторів — систему

комплементу, багаточисельні антимікробні пептиди, лізоцим, систему білків гострої фази, інтерферони та інші цитокіни, ряд ферментних систем тощо, які створюють першу лінію захисту організму від патогенів. Вони формуються у процесі розвитку організму незалежно від наявності чи відсутності інфекційних агентів, передіснують до їх проникнення. На появу патогенів реагують негайно і в більшості випадків ефективно знешкоджують їх. Імунітет, що забезпечується природними захисними факторами, називають *природним*, або *вродженим*.

**Набуті** механізми імунного захисту формуються онтогенетично й еволюційно виникають лише у хребетних тварин. Здатність адаптуватись до різних патогенів у процесі життя і зберігати імунну пам'ять були значними перевагами даної системи захисту в процесі еволюції. **Набута** система імунітету функціонує як лімфоїдна система. Клітинні фактори набутого імунітету представлені різними за функціональною активністю популяціями лімфоцитів, які створюють другу лінію захисту при запаленні. Вони залучаються до захисту лише тоді, коли природні фактори з тих чи інших причин виявляються неспроможними знешкодити патоген, але створюють підґрунтя для розпізнання антигенів патогенів лімфоцитами. Лімфоцитарні ефекторні механізми формуються вже в процесі реагування на появу «чужого» впродовж життя організму, тобто вони є індукцйбельними і адаптивними. Імунітет, що забезпечується лімфоцитарними механізмами, є пристосовною реакцією організму у відповідь на «чуже» і має назву *набутого*, або *адаптивного*.

Ці два типи імунної реактивності організму (природний і набутий імунітети) чітко різняться за механізмами розпізнавання «чужого», швидкістю реагування та специфічністю ефекторних факторів щодо нього та здатністю формувати пам'ять про контакт із патогеном. Обидві складові імунної системи еволюційно сформувалися для виконання однієї функції — захисту багатоклітинних організмів від інфекційних агентів.

### 13.1.1. Патогени і природний імунітет

Збудниками патологічних процесів в організмі є різноманітні інфекційні агенти (пріони, віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти), котрі мають різні біологічні властивості — локалізацію, розміри, молекулярну структуру, здатність продукувати різні фактори патогенності тощо. Вони проникають в організм переважно через бар'єрні тканини організму в результаті їх ушкодження, або шляхом прикріплення до епітеліальних клітин шкіри, слизових оболонок травного каналу, дихальної, сечовидільної й статеві систем. Патогени закріплюються (адгезуються) на клітинах-мішенях організму хазяїна лише за умови наявності рецепторів до певних лігандів, які можуть ефективно маскуватися відповідними факторами — муциновими сполуками, неспецифічними і специфічними імуноглобулінами, представниками нормальної мікробіоти організму. Багато патогенів здатні виділяти токсини і ферменти, які руйнують

шар епітелію і таким чином створюють умови для проникнення (інвазії) у внутрішнє середовище. Здебільшого патогени з міжклітинної рідини потрапляють у лімфу, транспортуються і затримуються в лімфатичних вузлах, де індукують специфічну (адаптивну) імунну відповідь. У разі ушкодження кровоносних капілярів або порушення цілісності бар'єрних структур лімфатичних вузлів патогени проникають у кров і розносяться по всьому організму, що призводить до утворення вторинних місць їх існування і розмноження та залучення в імунну відповідь селезінки й інших лімфоїдних органів. Крім того, деяким патогенам властивий тканинний тропізм.

У захисті від проникнення, розмноження та існування в організмі патогенів на ранньому етапі беруть участь переважно неімунні механізми (механічні, фізичні, хімічні, біологічні) і фактори природного імунітету, а на пізньому — специфічні імунні фактори. Функціонування цих захисних факторів організму залежить від генетичного статусу, віку, харчування, впливу на організм несприятливих чинників (фізичних, хімічних, біологічних), а також від властивостей самого патогену — здатності реалізувати різні стратегії щодо імуносупресії та наявності факторів патогенності. При внутрішньоклітинному існуванні одні патогени можуть швидко лізуватися (пневмококи, віруси герпесу тощо), а інші — протистояти захисним факторам організму й інтенсивно розмножуватися внутрішньоклітинно (мікобактерії, лістерії, шигели).

Для більшості патогенів однією з перших перешкод на шляху проникнення в організм є цілісність шкіри і слизових оболонок та наявність на їхній поверхні певних захисних бактерицидних та бактеріостатичних факторів (кислот, антимікробних пептидів, лізоциму, антагоністичної мікробіоти). Важливу роль у захисті бар'єрних тканин організму відіграють природні механізми кліренсу або очищення від умовно-патогенної мікробіоти. Швидке звільнення тканин від небезпечних бактерій відбувається за рахунок злучення клітин епітелію, виділення слизових і рідинних секретів, наявності в'язчастих епітеліальних клітин у респіраторному тракті та інших механізмів. Після проникнення в тканини патогени зазнають атаки різних місцевих гуморальних і клітинних факторів. Здебільшого проникнення патогенів у тканини пов'язане з механічним пошкодженням клітин і супроводжується виділенням біологічно активних сигнальних речовин із пошкоджених клітин організму та продуктів життєдіяльності патогенів, що зумовлює активацію клітин імунної системи, секрецію цитокінів і виникнення опосередкованих цитокінами ефектів з розвитком запальної реакції. Розвиток запалення при первинному проникненні патогену є типовою реакцією природного імунітету. Розвиток запальної реакції супроводжується зміною кровообігу, підвищенням проникності судинних стінок, активацією ендотеліальних клітин і виходом з судин плазми крові та посиленням міграції клітин з проносного русла до осередка запалення. Всі ці ефекти реалізуються за рахунок дії великої кількості прозапальних медіаторів, що вивільняються в запальному осередку. Більшість факторів природної резистентності діють

негайно. Це клітини фагоцити, природні кілери, В1- і Т $\gamma\delta$ -лімфоцити, система білків комплементу, інтерферони та інші. Вважають, що клітини фагоцити (нейтрофіли і макрофаги) достатньо ефективно здатні знищити патогенні бактерії після проникнення в тканини організму. Фагоцити поглинають мікроорганізми, перетравлюють їх, рідше — знищують мікроорганізми шляхом контактного позаклітинного цитолізу або механізмів нетозу — викиду назовні ДНК з ферментними сполуками.

Одночасно з активацією фагоцитів відбувається активація каскадної системи білків комплементу лектиновим, альтернативним і класичним шляхами. Запуск активації на патогенах реалізуються завдяки наявності на їхній поверхні певних молекул. Результатом активації комплементу є цитолітичний ефект і утворення багатофункціональних біологічно активних компонентів. Особливо чутливими до цитолітичної дії мембрано-атакувального комплексу системи комплементу є грамнегативні бактерії. Біологічно активні компоненти системи комплементу (С3в, С3а, С4а, С5а) забезпечують опсонізацію патогенів для фагоцитозу, активують запалення, викликають дегрануляцію мастоцитів, слугують факторами хемотаксису й активації прозапальних клітин організму. Природні кілери також відіграють важливу роль в антибактеріальному захисті, але вони діють в умовах внутрішньоклітинного паразитування бактерій, знищуючи інфіковані клітини. Захисні реакції факторів природної резистентності здійснюються впродовж 3–4 діб при первинному потрапленні патогену в організм і здебільшого ефективно знешкоджують патоген. Однак, за певних дефіцитів системи природної резистентності або значної патогенності збудників вони не знешкоджуються, що зумовлює подальший розвиток та ускладнення запального процесу і формування специфічної імунної відповіді.

### 13.1.2. Патогени і адаптивна імунна відповідь

Розвиток адаптивної імунної відповіді при первинному потрапленні патогену в організм потребує часу і відбувається в декілька фаз. Забезпечується реалізація високоспецифічних щодо збудника захисних механізмів різними популяціями лімфоцитів. Лімфоцитарні рецептори розпізнають «чуже» за структурою молекул біополімерів, передусім білків, які, як відомо, є індивідуальними для кожного виду живих істот і навіть для кожної особини у межах виду. Саме за структурою біополімерів імунна система виявляє генетичні відмінності між різними видами патогенів і відрізняє їхні молекули від власних молекул організму. Ці рецептори здатні виявляти відмінності між амінокислотним складом чужорідних і власних білкових молекул навіть тоді, коли вони відрізняються лише за однією амінокислотою. Всі ці молекули, що визначаються як «чуже» і специфічно розпізнаються рецепторами лімфоцитів, мають загальну назву *антигени*, а рецептори, що їх розпізнають, називають *антигенрозпізнавальними*, або *антигенспецифічними*. Лімфоцити для здійснення своїх функцій повинні

розпізнати чужерідне, активуватись і пройти клонування (поділ). Кожний лімфоцит, як вважають, має рецептори однієї специфічності, здатні розпізнавати лише один з антигенів (точніше, одну певну просторову конфігурацію макромолекул), а популяції як Т-, так і В-лімфоцитів здатні розпізнати всі можливі антигени, з якими може зустрітись організм упродовж життя. Це досягається завдяки клональному розподілу лімфоцитів.

Ініціювання адаптивної ланки імунної відповіді відбувається в периферичних лімфоїдних органах, зокрема в регіонарних лімфатичних вузлах після проникнення антигену крізь покривні тканини або в селезінці після потрапляння антигену в системну циркуляцію. Активація Т- і В-лімфоцитів — ключовий момент розвитку адаптивної ланки імунної відповіді, а головною подією, що відбувається на її початковому етапі, є активація Т-хелперних клітин, які виконують регуляторні функції. Вони стимулюють імуногенез унаслідок міжклітинних взаємодій у всіх процесах, що є основою імунної відповіді. Активація Т-хелперів відбувається за участі антигенпрезентувальних клітин (АПК), роль яких за первинної відповіді переважно виконують дендритні клітини (ДК). ДК першими стикаються з антигеном, що потрапив в організм, фагоцитують його, переробляють і представляють антигенні пептиди на своїй поверхні Т-хелперам. Активовані Т-хелперні клітини діляться (клонуються) і диференціюються на ефекторні клітини залежно від умов (мікрооточення, наявності певних цитокінів) на Т-хелпери першого типу або Т-хелпери другого типу. Вони різняться за спектром секретованих ними цитокінів і реалізують властиві їм функції «помічників» у різних формах імунної відповіді: Т-хелпери 1 стимулюють клітинну відповідь, а Т-хелпери 2 — гуморальну. В результаті активації Т- і В-лімфоцити диференціюються на клітини ефектори, які за допомогою секретованих ефекторних молекул (цитокінів, антитіл тощо) зумовлюють кінцеві ефекти імунної відповіді, що призводять до елімінації патогенів. В основі гуморальної ланки імунітету лежить здатність В-лімфоцитів трансформуватись в плазмочити і синтезувати специфічні до патогену антитіла. В основі реакцій клітинної ланки адаптивного імунітету лежить механізм цитолізу інфікованих клітин організму Т-клітинами кілерами або залучення до осередків запалення і активація макрофагів.

Важливим фактором, що регулює індукування специфічної імунної відповіді певного виду, є місце існування та розмноження патогенів. Для позаклітинних патогенів найбільш ефективними є антитіла і клітини фагоцити, для внутрішньоклітинних патогенів — цитотоксичні клітини, здатні активувати апоптоз інфікованих клітин організму. Так, при інфекціях, збудники яких розмножуються на поверхні епітеліального покриву, активуються Т-хелпери 2 типу і формується переважно місцевий імунітет з продукцією плазмочитами специфічних антитіл — секреторного *IgA* і *IgE*, а також активацією клітин макрофагів, мастоцитів, нейтрофілів та еозинофілів. За міжклітинної локалізації патогенів роль АПК в основному відіграють дендритні клітини; при цьому також активуються Т-хелпери 2 типу і запускається гуморальна імунна відповідь з продукцією

плазмоцитами специфічних *IgM* та *IgG*. За внутрішньоклітинного існування патогенів основними ефективними факторами їх знешкодження є клітинні фактори; основними АПК є дендритні клітини, що зумовлює диференціювання Т-хелперів у Т-хелпери 1 типу із синтезом регуляторних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-12,  $\gamma$ -ІФН. Відповідні цитокіни активують цитотоксичні Т-лімфоцити кілери, природні кілери та макрофаги. Внутрішньоклітинні патогени знешкоджуються або внаслідок активації бактерицидних систем інфікованих макрофагів цитокінами, або руйнуванням клітин разом із патогеном цитотоксичними кілерними лімфоцитами. Слід зазначити, що всі внутрішньоклітинні патогени певний час перебувають поза клітинами, де можуть бути об'єктами для захисних систем організму, наприклад фагоцитів або антитіл та системи комплементу.

В індукуванні певних захисних реакцій організму основну роль відіграють поверхневі макромолекули патогенів. Для більшості патогенів — це білки і глікопротеїни оболонки, які є тимусзалежними антигенами. Тимусзалежні антигени розпізнаються Т-лімфоцитами хелперами після презентації АПК. Крім того, деякі патогени мають на своїх поверхневих структурах молекули, що належать до тимуснезалежних антигенів (ТНЗА). ТНЗА не потребують спеціалізованої презентації і здатні розпізнаватись, наприклад, В-лімфоцитами, в нативному стані. ТНЗА, з одного боку, сприяють швидкому розвитку гуморальної імунної відповіді без участі Т-хелперів, а з іншого, — відсутність участі Т-клітин зумовлює синтез переважно *IgM* з низьким афінітетом, нездатність «переключати» синтез на інші ізотипи імуноглобулінів, відсутність формування клітин імунної пам'яті, індукування у деяких випадках реакцій анергії.

У формуванні протиінфекційної адаптивної імунної відповіді можна виділити кілька фаз: початкову, або проміжну; продуктивну та імунну пам'ять. Початкова антигенспецифічна відповідь, яка займає проміжне положення між природним захистом і адаптивним імунітетом, переважно формується у перші 3–4 доби на місці прикріплення або проникнення патогену. Вона зумовлюється трьома факторами: наявністю Т $\gamma\delta$ -лімфоцитів, CD5+V $\beta$ 1-лімфоцитів і синтезом антитіл V $\beta$ 1-клітинами в процесі тимуснезалежної імунної відповіді.

Популяція Т $\gamma\delta$ -лімфоцитів міститься переважно в слизових оболонках і першими розпізнають специфічний антиген подібно до V $\beta$ 1-клітин прямим його зв'язуванням без участі АПК. Вони здатні зв'язувати невелику кількість антигенів — здебільшого стресові білки мікобактерій та інфіковані клітини — і лізувати їх. CD5+V $\beta$ 1-клітини можуть розпізнавати обмежену кількість антигенних структур без участі Т-клітин поза зародковими центрами без підсиленого мутагенезу V-генів. Вони синтезують *IgM* антитіла, які здатні нейтралізувати патогени і здійснювати комплемент-залежний цитоліз. Після потрапляння в організм ТНЗА можуть відразу індукувати синтез специфічних імуноглобулінів місцевими скупченнями організованої лімфоїдної тканини (регіонарними лімфовузлами і пейєровими бляшками). ТНЗА I типу (ліпополісахариди) індукують синтез *IgM*, а ТНЗА II типу — *IgM* і *IgG2*. Ці імуноглобуліни з обмеженою захисною функці-

єю мають слабку нейтралізуючу і комплементзв'язувальну активність і можуть взаємодіяти із рецепторами з низькою ефективністю. Мітогенна властивість ТНЗА І типу зумовлює поліклональну активацію В-лімфоцитів і синтез анти-тіл багатьох специфічностей за рахунок основної специфічності, індукування аутоімунних процесів та анергію. Деякі токсини патогенів є суперантигенами, оскільки неспецифічно активують до 20–30% Т-лімфоцитів різних клонів без індукування захисних реакцій. Це призводить до надмірного синтезу цитокинів, що спричиняє масову загибель Т-клітин унаслідок апоптозу й зумовлює розвиток імуносупресії.

Продуктивна фаза адаптивної імунної відповіді починає реалізуватися через 4–5 діб після проникнення патогену. Такий великий інтервал зумовлюється складним шляхом розвитку імунної відповіді — необхідністю поглинання антигену АПК, у деяких випадках (особливо щодо корпускулярних антигенів) часткового перетравлювання, представлення антигену, міграцією АПК у регіонарні лімфовузли або лімфатичні утвори. Формування імунної відповіді має переважно локальний характер — вона формується в регіонарних лімфатичних вузлах біля місця проникнення патогену (слизові оболонки, шкіра).

Певні особливості має формування адаптивної імунної відповіді на слизових оболонках. Тут АПК є дендритні клітини, В-лімфоцити і мастоцити та спостерігається локальний синтез ІЛ-4, що зумовлює активацію Т-хелперів 2 типу з розвитком гуморальної відповіді, яка супроводжується переважно утворенням антитіл *IgA*, що секретуються назовні слизової. *IgA*-утворювальні плазматичні клітини формуються в зародкових центрах регіонарних лімфовузлів та лімфатичних фолікулів. Плазматичні клітини заносяться кров'ю під слизовий шар *lamina propria* завдяки здатності їх розпізнавати маркери активованого ендотелію і синтезують *IgA*. Останні здатні проникати крізь епітеліальні клітини на поверхню слизових, де можуть взаємодіяти з патогенами і нейтралізувати їх, тобто сприяти швидкій елімінації.

Локальний характер інфекції, як правило, триває недовго. Вона або ліквідується захисними силами організму, або поширюється в тканини й органи. При цьому індукується синтез *IgM* і особливо інтенсивно збільшується продукування *IgG*, які утворюються в регіонарних лімфовузлах або селезінці.

Захисна дія антитіл різноманітна. Антитіла здатні нейтралізувати патогени внаслідок зв'язування рецепторів, за допомогою яких вони прикріплюються до чутливих клітин, нейтралізувати синтезовані ними токсини, опсонізувати патогени, сприяючи їх фагоцитозу, активувати антитілозалежну цитотоксичність, запускати активацію каскаду білків комплементу, зумовлюючи лізис патогену. Антитіла можуть бути ефективними лише щодо доступних патогенів — у крові та в міжклітинному просторі, на поверхні клітин. Тому протективність антитіл при різних інфекціях не завжди корелює з титром специфічних імуноглобулінів, який визначають у серологічних реакціях. Найбільш ефективними антитіла виявляються при токсигенних інфекціях та при інфекціях, що супроводжуються

облігатним прикріпленням патогена до клітин хазяїна. Зв'язування антитіл з адгезинами (фімбріями, фібрилами) забезпечує захист організму від прикріплення патогена і подальшої реалізації патогенних властивостей.

Антитіла є неефективними щодо внутрішньоклітинних патогенів. Такі збудники індукують клітинну імунну відповідь, у процесі якої активуються специфічні цитотоксичні Т-клітини та макрофаги, що сприяє лізису власних клітин, інфікованих внутрішньоклітинними бактеріями, найпростішими, грибами, вірусами, або знищенню патогенів самими інфікованими клітинами. Цитотоксичні Т-лімфоцити здатні специфічно розпізнавати інфіковані клітини і контактно взаємодіяти з ними. Результатом такої взаємодії є лізис небезпечної клітини організму. Імунна система також здатна регулювати запальні процеси, що супроводжуються внутрішньоклітинним інфікуванням. При розвитку мікобактеріальної інфекції Т-хелпери 1 типу виділяють специфічні цитокини, які здатні активувати інфіковані макрофаги і сприяти завершенню ними клітинного мікобактерій.

Наслідком розвитку гуморальної і клітинної імунної відповіді є виникнення протективного імунітету, який триває 2–3 місяці і захищає організм від повторного захворювання впродовж однієї епідемії, та формування імунної пам'яті. У протективному імунітеті в процесі знешкодження патогенів можуть залучатися фактори, які відсутні або відіграють незначну роль у процесі первинної інфекції. Так, під час первинних інфекцій, входними воротами яких є слизові оболонки, наявні на них секреторні *IgA* не становлять значної перешкоди прикріпленню і проникненню патогенів, але за наявності протективного імунітету специфічні секреторні *IgA* ефективно знешкоджують патогени. Це характерно і для специфічних *IgE*, які в комплексі з відповідними антигенами можуть активувати мастоцити та еозинофіли й швидко зумовлювати розвиток запальної реакції через виділення гістаміну та лейкотрієну для знешкодження патогену.

Тривалість адаптивного імунітету значною мірою залежить від збудника. В одних випадках його тривалість невелика (грип, ящур), а в інших — зберігається впродовж усього життя (кір, кашлюк, віспа).

Імунітет може бути системним і місцевим (у певних органах і тканинах).

Відомо, що носіями імунної пам'яті є окремі субпопуляції В- і Т-лімфоцитів. Ефективність і напрям вторинної імунної відповіді залежить від відносного вмісту серед Т-клітин пам'яті клітин з детермінованими потенціями для диференціювання в спеціалізовані Т-хелпери. Імунна пам'ять зумовлює швидку мобілізацію специфічних гуморальних і клітинних факторів захисту, що сприяє швидкому розпізнаванню патогена і розвитку специфічної імунної відповіді. Формування імунної пам'яті є основою вакцинації — імунітет індукується антигенами збудника для профілактики захворювань.

Однак у деяких випадках імунна пам'ять після інфекцій не формується. Це зумовлюється такими факторами, як індукування інфекційного процесу тимуснезалежними антигенами (інфекції, спричинені пневмококами, патоген-

ними ентеробактеріями та ін.), значна мінливість протективних антигенів, що зумовлює при повторному інфікуванні зустріч організму фактично з новим патогеном (віруси грипу, ящуру, гепатиту), або висока агресивність патогену, який гальмує формування імунної відповіді (особливо небезпечні інфекції — чума, холера, синдром набутого імундефіциту (СНІД) та ін.).

## 13.2. Імунітет до бактерій

### 13.2.1. Природні фактори стійкості при бактеріальних інфекціях

Основні механізми захисних реакцій організму після вторгнення бактерій описано в загальній характеристиці дії природних факторів стійкості та формування адаптивної імунної відповіді. Однак, для деяких патогенів є певні особливості формування захисних реакцій.

Ефективність захисних механізмів організму під час бактеріальних інфекцій залежить як від стану організму, так і від складу та будови клітинної стінки бактерій, способу їх існування та здатності продукувати фактори агресії. За способом існування бактерії поділяють на позаклітинні та внутрішньоклітинні, а за будовою клітинної стінки — на грампозитивні, грамнегативні та мікобактерії. Грампозитивні бактерії мають у складі клітинної стінки товстий прошарок пептидоглікану, тейхоеві кислоти, вуглеводи та білки. Пептидоглікан захищає бактерії від дії комплементу, тому основними факторами захисту організму проти грампозитивних бактерій є фагоцити. У грамнегативних бактерій зовнішня мембрана клітинної стінки містить ЛПС (ендотоксини), які визначають антигенну специфічність і є високотоксичними речовинами для організму. ЛПС та низка субстанцій клітинної стінки грампозитивних бактерій здатні активувати комплемент альтернативним шляхом, а ліпід А у складі ЛПС — ще й класичним без участі антигін, унаслідок чого утворюються опсоніни (С3b, С4b), хемотаксичні фактори (С3a, С5a, С5b67) та інші медіатори запального процесу на ранніх етапах інфекції. Отже, проти грамнегативних бактерій основними факторами захисту є фагоцити, опсоніни та система комплементу.

Мікобактерії, на відміну від інших бактерій, у клітинній стінці мають значну кількість ліпідів і є кислотостійкими. Компоненти мікобактеріальної стінки індують сильну імунну відповідь — клітинну, у тому числі реакцію гіперчутливості сповільненого типу, і гуморальну, але остання значної захисної ролі не відіграє. До антимікобактеріальних захисних механізмів належать клітинні — специфічні Т-ефекторні клітини та активовані макрофаги.

Основним механізмом антибактеріального захисту є фагоцитоз. Більшість поглинутих фагоцитами бактерій швидко руйнується бактерицидними факторами. Ефективність фагоцитозу на ранніх етапах підвищується опсонінами — білками плазми (манозозв'язувальний білок (МЗБ), ЛПС — зв'язувальний білок, фіколіни, С-реактивний білок та інші), наявними в організмі природними анти-

тілами та компонентами системи комплементу — C3b, C4b, а пізніше фагоцити активуються під впливом прозапальних цитокінів.

У разі неповного знешкодження бактерій формується запальний процес, в якому беруть участь продукти руйнування клітин та життєдіяльності бактерій, фагоцити, лімфоцити, компоненти комплементу, різні цитокіни, продукти метаболізму арахідонової кислоти тощо. Під час розвитку запального процесу формується специфічна імунна відповідь, яка зумовлює утворення протективного імунітету та імунної пам'яті.

### 13.2.2. Особливості формування адаптивної імунної відповіді при бактеріальних інфекціях

Тип імунної відповіді та протективний ефект її механізмів залежить від локалізації бактерій і факторів їх патогенності. Протективний імунітет може формуватися як антибактеріальний, так і антитоксичний. Останній індукується під час інфекцій, зумовлених бактеріями, основними факторами патогенності яких є токсини (дифтерія — збудник *Corynebacterium diphtheriae*, правець — збудник *Clostridium tetani*), ефективний захист від цих інфекцій забезпечується антитілами, що нейтралізують токсини (антитоксичний імунітет). Тому для специфічної терапії цих інфекційних захворювань використовують антитоксичні сироватки (протицифтерійну, проти правцеву), що містять специфічні антитіла — антитоксини, а для імунопрофілактики — анатоксини, що є знешкодженими (позбавленими отруйних властивостей) токсинами, які індукують синтез антитоксинів.

При інфекціях, спричинених нетоксигенними, але високоінвазійними бактеріями, що здатні проникати в тканини, а іноді й у клітини та розмножуватися в них, зумовлюючи їх ушкодження, формується антибактеріальний імунітет (переважно клітинний), який не завжди забезпечує повну елімінацію збудника. Класичним прикладом є туберкульозна інфекція, для профілактики якої використовують отриману Кальметом і Гереном вакцину BCG (*Bacillus Calmette — Guerin*) з атенуйованого (з ослабленою вірулентністю) штаму мікобактерій туберкульозу бичачого типу (*Mycobacterium bovis*). Мікобактерії є внутрішньоклітинними патогенами й інфікують макрофаги. Важливу роль в імунітеті проти мікобактерій відіграють активовані Т-хелпери 1 типу, які продукують регуляторні цитокіни і активують макрофаги та цитотоксичні Т-клітини. Антитіла при цьому практично не мають протективних ефектів.

У разі інфекцій, спричинених бактеріями, які характеризуються локальною інвазійністю та локальною токсигенністю і здатністю продукувати ферменти, що руйнують міжклітинну речовину сполучної тканини, створюється антибактеріальний та антитоксичний імунітет. У знищенні патогенів беруть участь і гуморальні (антитіла), і клітинні фактори імунітету. До цієї найчисленнішої групи бактерій належить збудник різних локальних гнійно-запальних процесів

*Staphylococcus aureus*, який крім токсинів продукує широкий спектр ферментів агресії (гіалуронідазу, лецитиназу, фібринолізин, ДНКазу), що забезпечують йому поширення та існування в міжклітинному просторі. У створенні проти-стафілококового імунітету беруть участь антитіла, що інактивують токсини і ферменти, та антитіла, що опсонізують бактеріальні клітини, а також фагоцити, які поглинають опсонізовані бактерії і руйнують їх. Імунітет після перенесеної стафілококової інфекції є ненапруженим і нетривалим, що зумовлюється виділенням стафілококом великої кількості різних токсичних факторів, здатних гальмувати функції клітин імунної системи та руйнувати їх, а також інгібувати функціонування більшості факторів природної резистентності й адаптивної імунної відповіді. Ефективної вакцини для створення штучного імунітету немає. Стафілококовий анатоксин здебільшого не захищає від появи інфекції.

Для інфекцій, що асоціюються зі слизовими оболонками, незалежно від того, чи супроводжуються вони колонізацією бактеріями епітелію (*Vibrio cholerae*), чи проникненням і розмноженням в епітелії (*Shigella dysenteriae*), чи обмежуються проникненням їх крізь епітелій (*Salmonella typhi*), велике протективне значення мають секреторні антитіла — *sIgA*, які, зв'язуючись з адгезинами на поверхні бактерій, блокують прикріплення останніх до епітеліальних клітин. Протективний ефект *sIgA* реалізується у разі повторного інфікування. З урахуванням цього створення протективного штучного імунітету до ентеральних інфекцій можна досягти введенням очищених адгезинів бактерій, що підтверджено в експериментах з тваринами.

У разі поширення бактерій за межі епітеліального бар'єру і залучення в імунну відповідь регіонарних лімфовузлів і селезінки зростає роль антитіл ізотипу G, які сприяють видаленню патогенів унаслідок їх опсонізації та нейтралізації токсинів, що ними виділяються. Крім того, *IgG* (*IgG1* і *IgG3*) та *IgM*, запускаючи активацію комплементу класичним шляхом, сприяють лізису бактерій компонентами комплементу. Однак, чутливість до мембрано-атакувального комплексу комплементу виявляють лише деякі грамнегативні бактерії, які за будовою зовнішньої мембрани подібні до клітин організму.

### 13.2.3. Бактерійна імуносупресія

Формування протективного імунітету під час бактеріальних інфекцій має свої особливості. Виявлено фактори патогенності бактерій, що гальмують формування ефективного захисту і спричиняють розвиток імуносупресії.

**Уникнення патогенними бактеріями ефективного імунного розпізнавання.** Деякі бактерії здатні до маскування власної поверхні за рахунок синтезу полісахаридних капсул. Вуглеводні капсули використовують більшість позаклітинних патогенів. Так, капсули пневмококів (*Streptococcus pneumoniae*) захищають бактерії не тільки від розпізнавання, але і від взаємодії з поверхнею патогена антитіл та білків системи комплементу, опсонізації та поглинання фагоцитами. Такі самі

властивості мають і капсули бактерій, що викликають менінгіт (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* K1, *Neisseria meningitides*). У цих бактерій крізь капсулу виступають тільки пілі, які забезпечують адгезію бактерій.

У бактерій ключові протективні антигени характеризуються високою гетерогенністю і поліморфізмом, що ускладнює формування ефективної імунної відповіді на велику кількість антигенів. Антигенний склад бактерій може змінюватися навіть упродовж однієї епідемії. Так, стрептокок — збудник пневмонії (*S. pneumoniae*), має понад 80 серотипів; М-білок, що є фактором вірулентності стрептококів, характеризується значною варіабельністю антигенного профілю. Ліпополісахарид — головний компонент клітинної поверхні грамнегативних бактерій постійно модифікується патогенними бактеріями. Наприклад, *Porphyromonas gingivalis*, що викликають хвороби зубів і ясен, синтезують одночасно багато різновидів ЛПС, які можуть діяти як агоністи (активатори) і антагоністи (блокатори) специфічних рецепторів системи вродженого імунітету, що блокує розвиток ефективного запального процесу. Вищеописані механізми використовують також бактерії, що викликають менінгіт і гонорею — *Neisseria meningitides* та *Neisseria gonorrhoeae*. Наприклад, на поверхні гонококів виявляються 10 антигенів, названих Ора-білками. В період інфекції Ора-білки гонококи експресують в багаточисельних комбінаціях. Одночасно у *Neisseria meningitides* модифікуються ліпополісахариди.

**Антифагоцитарні властивості патогенів.** Всі етапи фагоцитозу можуть бути модифіковані патогенами. В процесі захоплення бактерії фагоцит утворює фагосому, яка поступово дозріває, формуючи умови для перетравлення і кілінгу бактерії: низькі значення рН, синтез токсичних радикальних сполук кисню та нітрогену, антимікробних пептидів, дефіцит заліза та інше. При злитті фагосоми з лізосомою на бактерії починають діяти десятки ферментних сполук. Таким чином, дозрівання фагосом є важливим механізмом для ефективного фагоцитозу, подолання якого є основною метою внутрішньоклітинних патогенів. Для деяких бактерій характерним є перебудова метаболізму з метою протидії закисленню фагосоми або синтез білків, що забезпечують стійкість до низьких значень рН. Компонент клітинної стінки мікобактерій — фосфоінозитид ліпоарабіноманан — відщеплюється від поверхні живих бактеріальних клітин та протидіє підвищенню рівня кальцію в цитозолі, що значно гальмує процес фагоцитозу. Бактерії здатні активно розщеплювати антимікробні пептиди, нейтралізувати радикальні сполуки, продукуючи детоксикаційні ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза). Існують види бактерій, що здатні блокувати синтез радикальних сполук фагоцитом за рахунок блокування відповідних ферментів, що приймають участь в їх синтезі. Деякі види бактерій здатні ефективно протистояти недостатності заліза в фагосомі, синтезуючи специфічні залізов'язувальні молекули — сидерофори. Більшість патогенних бактерій використовують один або декілька вищезгаданих механізмів протистояння фагоцитозу, але тільки деякі види можна віднести до «професійних» внутрішньоклітинних патогенів. Ці види здатні виживати

і розмножуватись всередині фагоцитів — *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*.

**Антигенна мімікрія.** Певну роль у формуванні малоефективної імунної відповіді та індукування ушкоджень організму імунною системою відіграють антигени, спільні для бактерій і певних клітин організму. Прикладом цього явища є аутоімунний процес при ревматизмі, зумовлений антитілами до епітопу  $\beta$ -В-N-ацетилглюкозаміну — спільного для стрептокока і клітин синовіальної оболонки суглобів, м'язів і клапанів серця. Відомі й інші випадки спільних антигенних детермінант для бактерій і клітин макроорганізму.

Деякі компоненти бактерій (білок А стафілококу, М-білок стрептококу, ЛПС, корд-фактор туберкульозної палички, деякі антигени збудників кишкових інфекцій) здатні інактивувати лізоцим, імуноглобуліни, компоненти комплементу, пригнічувати фагоцитоз та інші ланки захисних сил організму. Так, протеїназа гонококів руйнує IgA, а білок А стафілококу та білок G стрептококів зв'язують антитіла. Крім того, грамнегативні бактерії використовують найрізноманітніші способи для уникнення літичної дії комплементу: зв'язування C3b на відстані від зовнішньої мембрани, злущування лізуючого комплексу C5b-C9, розщеплення фіксованого комплементу ферментами або стимуляція зв'язування C3b з факторами Н і І хазяїна, що призводить до його інактивації, тощо. Компоненти системи комплементу є важливими як з точки зору опсонізації бактерій, так і їх кілінгу. Саме тому різні бактерії (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pophytromonas*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Salmonella*, *Borrelia*) здатні інактивувати компоненти системи комплементу. Серед них лідером є *Staphylococcus aureus*, який ефективно нейтралізує C1, C3b, C4, C5, конвертази C3 і C5, рецептор C5aR і мембрано-атакувальний комплекс C5-C9. Також *S. aureus* синтезує білок СНІPS (Chemotaxisin inhibitory protein of *S. aureus*), що здатен блокувати основні хемотаксичні рецептори нейтрофілів до C5a компоненту комплементу та формілпептиду. Цей білок ефективно блокує хемотаксис нейтрофілів та пригнічувати запальний процес.

Здатність контролювати запальний процес на рівні цитокінів є однією з домінуючих стратегій виживання патогенних бактерій в організмі хазяїна. Бактерії здатні пригнічувати синтез окремих цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1) макрофагами. Так, ентеропатогенні кишкові палички синтезують токсин лімфостатин, а бруцели містять у мембрані протеїн *Omp*, що діють як цитокінові інгібітори. Ліпоарабіноманани мікобактерій пригнічують продукцію дендритними клітинами ІЛ-12, що блокує формування Т-клітинної імунної відповіді. Ієрсинії інгібують синтез прозапальних цитокінів, блокуючи транслокацію фактора NF $\kappa$ B в ядро макрофагів за допомогою специфічних білків *Yop P/J*, що потрапляють в клітини організму. Бактерії також здатні секретувати багаточисельні протеїнази та еластази, які інактивують прозапальні цитокіни.

Однак, деякі патогени не пригнічують запалення, а навпаки стимулюють розвиток запальних процесів. Шигели та сальмонели, що викликають гостре запалення в кишківнику, стимулюють продукцію цитокінів і залучають до осередка

макрофаги, необхідні для їх реплікації. В результаті гіперактивації пул клітин поступово виснажується. Реакція організму проти бактерій може призводити до ушкодження тканин, зумовленого імунними механізмами. Наприклад, під час туберкульозної інфекції спостерігаються ушкодження тканин, які виникають унаслідок імунного запалення, основою якого є активація макрофагів цитокинами, що продукуються Т-клітинами. Активовані макрофаги можуть виділяти велику кількість цитокінів, які, очевидно, частково відповідають за ушкодження. Під час інфекцій, що спричинюються грамнегативними бактеріями, надмірна секреція цитокінів може призвести до розвитку шоку. Ініціатором викиду цитокінів найчастіше є бактеріальний ендотоксин (ЛПС), з чим пов'язана назва цього стану — ендотоксичний шок. Наслідком розвитку шоку є геморагічні некрози, що найчастіше виражені у слизовій травного каналу.

Ключову роль у розвитку шоку відіграють прозапальні цитокини ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-12, ІФН- $\gamma$ , які зумовлюють пошкодження ендотелію, відкладання фібрину, накопичення і дегрануляцію нейтрофілів і тромбоцитів. Тимуснезалежні антигени (поліцукриди, ЛПС) можуть індукувати поліклональну активацію В-лімфоцитів, що призводить до синтезу великої кількості імуноглобулінів різної специфічності за рахунок специфічних і виснаженню пулу плазмоцитів.

Захисна реакція організму на появу в його внутрішньому середовищі чужорідного патогена складається з двох компонент, що розвиваються імунною системою послідовно: реакцій природної та адаптивної ланок імунної відповіді. Завдяки послідовному залученню зазначених механізмів досягається економічніше витрачання захисного потенціалу імунної системи та обмеження небажаних процесів в організмі. Основою природної ланки імунної відповіді є запальна реакція, що розвивається імунною системою на шляху проникнення інфекційних агентів. Важлива роль запальної реакції полягає в залученні й активації лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів та ін.) і розчинних медіаторів природного імунітету (білків плазми крові) до місця локалізації патогенів та елімінації останніх за допомогою механізмів, серед яких найістотніше значення має фагоцитоз. Одночасно відбувається активація системи комплементу. Елімінація бактеріальних патогенів здійснюється також унаслідок позаклітинного цитолізу фагоцитами та опосередкованого природними кілерами цитолізу. В результаті запальної реакції створюються умови для розпізнавання антигенів бактерій лімфоцитами і розвитку специфічної реакції, відбувається активація лімфоцитів та індукція адаптивної ланки імунної відповіді, основою якої є специфічна реакція на антигени патогена. На завершальному етапі імунної відповіді утворені специфічні ефекторні клітини (Т-лімфоцити) та молекули (антитіла) зумовлюють ефективну елімінацію бактеріальних патогенів. Отже, звільнення організму від бактеріальних патогенів є результатом чітко скоординованої діяльності різних типів клітин імунної системи, які виконують у процесі розвитку імунної відповіді різні функції: фагоцитарну, прозапальну, антигенпрезентувальну, антитілопродукувальну, цитотоксичну та регуляторну.

### 13.3. Розпізнавання мікро-асоційованих молекулярних патернів імунною системою

Тривале співіснування мікроорганізмів з багатоклітинними організмами спричинило їх коеволуцію. Багатоклітинні організми еволюціонували в напрямку розвитку і вдосконалення механізмів протидії бактеріальному паразитизму. Завдяки цим еволюційним процесам відбулося формування і компартменталізація імунної системи. Мікроорганізми, життєдіяльність яких невід'ємно пов'язана з вищим організмом, еволюціонували у двох напрямках: розвитку механізмів кооперативної взаємодії з організмом хазяїна і створенні засобів і способів уникнення імунного нагляду. Першим рівнем взаємодії як симбіотичних, так і патогенних мікроорганізмів з імунною системою хазяїна є їх розпізнавання найбільш древніми рецепторними структурами вродженого імунітету — ланки імунної реактивності, еволюційно сформованої для такої взаємодії більше ніж 1,5 млрд років тому і властивої усім багатоклітинним організмам (на відміну від адаптивного імунітету, який сформувався лише 500 млн років тому і властивий лише 1,5% усіх тварин). Рецепторні структури вродженого імунітету розпізнають так звані мікро-асоційовані молекулярні патерни.

#### 13.3.1. Молекулярні патерни патогенів, котрі розпізнаються імунною системою

Мікро- або патоген-асоційовані молекулярні патерни — (МAMP або ПАМП відповідно, від англ. MAMPs — *microbial-associated molecular patterns* або PAMPs — *pathogen-associated molecular patterns*) — це високо консервативні структурні або секретовані молекулярні компоненти, властиві бактеріям, вірусам, грибам або паразитам, котрі не мають аналогів у клітинах хребетних тварин і є мішенню імунної системи. Термін був уперше запропонований С. Janeway і R. Medzhitov у 1996 році. Незважаючи на хімічні відмінності, усі ці структури мають деякі загальні властивості:

1. Жодна з них не синтезується у клітинах хазяїна.
2. Ці структури характерні для цілої низки мікроорганізмів, а не лише для якогось одного.
3. Ці структури є важливими для життєдіяльності мікроорганізмів, тому у процесі еволюції вони змінюються дуже повільно, інакше імунна система просто не встигала б налаштувати їх розпізнавання.

Найбільш відомими ПАМП є: ліпополісахариди (ЛПС) — структурні компоненти зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій; тейхоєві (ТК) і ліпотьхоєві (ЛТК) кислоти, котрі є мембранними компонентами переважно грампозитивних бактерій; пептидоглікани (ПГ) грампозитивних і грамнегативних бактерій; ліпоарабіноманоza мікобактерій; зимозан грибів; глікани, збагачені манозою;

флагелін; пілін; двоспіральні вірусні РНК; бактеріальні ДНК; неметильовані бактеріальні і вірусні CpG ДНК (бактеріальні і вірусні геноми містять велику кількість неметильованих динуклеотидів гуанін: цитозин, на відміну від геномів ссавців, які містять невелику кількість таких динуклеотидів, більшість з яких метильовані) тощо (рис. 13.1). Всього налічується більше 1000 ПАМП.

Існує ще одна назва ПАМП — екзогенні аларміни (від англ. *alarm* — сигнал тривоги). Ця назва з'явилася після того, як більше ніж 20 років тому Поллі Метцінгер було запропоновано нову теорію активації імунної системи — «теорію небезпеки» (від англ. *danger theory*). Теорія небезпеки пояснює механізм активації імунної системи у відсутності патогенів і розвиток так званого стерильного запального процесу. Згідно теорії Поллі Метцінгер, чинниками, що активують стерильні запальні процеси, є молекулярні структури власних клітин організму, які у нормі локалізовані, як правило, всередині клітини. Внаслідок стресових впливів або загибелі клітини ці молекули вивільнюються у позаклітинний простір і здатні зв'язуватися з рецепторами ефektorних клітин вродженого імунітету та викликати їх активацію. Ці молекулярні структури отримали назву ендogenous алармінів, або молекулярних патернів, асоційованих з пошкодженням клітини (тканини) (від англ. DAMPs — *damage-associated molecular patterns*). Роль ендogenous алармінів можуть також виконувати деякі молекули позаклітинного матриксу, змінені внаслідок стресових впливів на тканину.

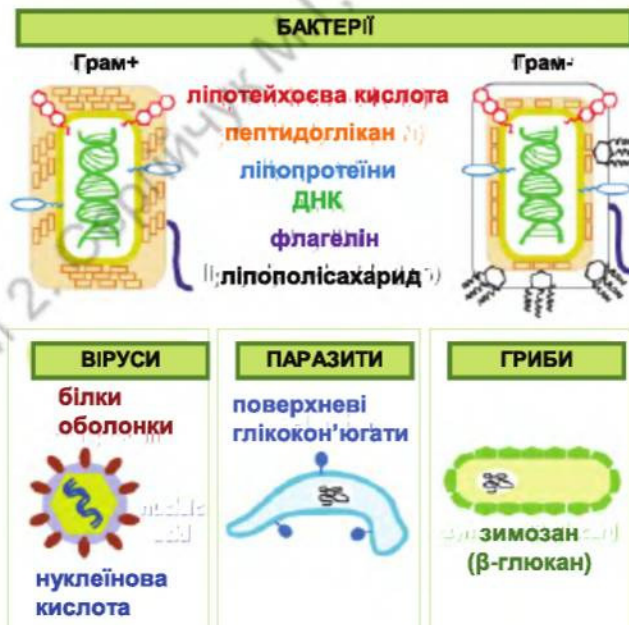


Рис. 13.1. Патоген-асоційовані молекулярні патерни, котрі розпізнаються імунною системою (Zagó, 2010)

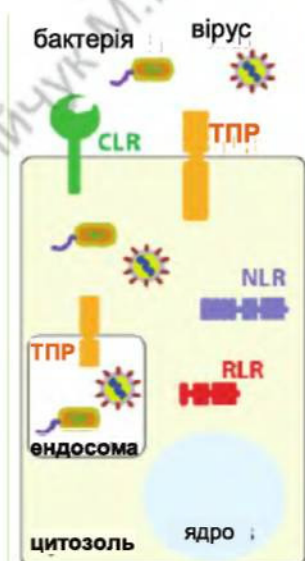
ПАМП взаємодіють з патерн-розпізнавальними рецепторами (ПРР) тваринних клітин.

### 13.3.2. Характеристика та класифікація патерн-розпізнавальних рецепторів імунної системи

ПРР мають інші назви: патоген-розпізнавальні рецептори або примітивні патоген-розпізнавальні рецептори, оскільки їх еволюційний розвиток закінчився набагато раніше, ніж розвиток розпізнавальних структур адаптивного імунітету. ПРР класифікуються в залежності від їх локалізації, специфічності, функцій та/або еволюційних взаємодій. Попри функціональну спеціалізацію і різноманітну структурну організацію, усі ПРР мають три основні загальні риси:

1. Усі ПРР розпізнають лише ПАМП, життєво важливі для мікроорганізмів.
2. ПРР експресуються на клітинах конститутивно (постійно) і здатні розпізнавати мікроорганізми незалежно від їх життєвого циклу.
3. ПРР кодуються ДНК у зародковій конфігурації (на відміну від рецепторів адаптивного імунітету, експресія яких пов'язана зі змінами зародкової конфігурації ДНК, зумовленої соматичними рекомбінаціями генних сегментів), експресуються усіма клітинами даного типу незалежно від імунної пам'яті.

За локалізацією розрізняють клітино-асоційовані (мембрано-асоційовані і цитозольні) та секретовані (розчинні) ПРР (рис. 13.2).



**Рис. 13.2.** Локалізація клітино-асоційованих ПРР (Zaru, 2010)

*Примітка:* ТЛР — толл-подібні рецептори; CLR (C-lectin-like receptors) — рецептори С-лектинового типу; NLR (NOD-like receptors) — NOD-подібні рецептори; RLR (RIG-like receptors) — RIG-подібні рецептори.

Така локалізація PPP дозволяє розпізнавати мікроорганізми у позаклітинному просторі тканин, у біологічних рідини, а також ті, що потрапили всередину клітини. До мембрано-асоційованих рецепторів належать рецептори С-лектинового типу (CLR, від англ. *C-lectin-like receptors*) і толл-подібні рецептори або ТПР, (TLR, від англ. *toll-like receptors*). До цитозольних рецепторів належать NOD-подібні рецептори (NLR, від англ. *NOD-like receptors*; NOD — *nucleotide-binding oligomerization domain* — домен зв'язування нуклеотидів та олігомеризації) та RIG-подібні рецептори (RLR, від англ. *RIG-like receptors*; RIG — *retinoic acid-inducible gene* — гени, індуковані ретиноевою кислотою) (табл. 13.1).

Таблиця 13.1.

### Класифікація патерн-розпізнавальних рецепторів за локалізацією та функціональним призначенням

Локалізація рецепторів	Назва рецепторів, функціональне призначення, приклади
Мембранні	<b>Рецептори С-лектинового типу:</b> <i>Тип I (ендоцитозні манозозв'язувальні рецептори):</i> DEC 205; MMR — macrophagal mannose receptor — манозний рецептор макрофагів. <i>Тип II (сигнальні асіалоглікопротеїнові рецептори):</i> Dectin-1; Dectin-2; Mincle; DC-SIGN; DNGR-1
	<b>ТПР: ТПР 1–13 (сигнальні рецептори)</b>
Цитозольні	<b>NOD-подібні рецептори (сигнальні рецептори):</b> NLRA (CIITA); NLRB (NAIP); NLRC-родина (NOD 1, NOD 2, NLRC 3, NLRC 4, NLRC 5); NLRP родина (NLRP1–14)
	<b>RIG-подібні рецептори (сигнальні рецептори):</b> RIG-I, MDA5 і LGP2
	<b>ДНК-сенсори (сигнальні рецептори):</b> AIM2, IFI16, DAI
Секреторні (розчинні)	Об'єднують групу ендоцитозних рецепторів: рецептори комплементу (C1q, манозозв'язувальний лектин), колектини, фіколіни, пентраксини, такі як сироватковий амілоїд і С-реактивний білок, ліпід трансферази, пептидоглікан-розпізнавальний білок (PGR) та ін.

Окрему групу складають розчинні ПРР, які секретуються у позаклітинний простір і виявляються у біологічних рідинах, секретах екзокринних залоз тощо. Ця група ПРР включає білки, що належать до родини колектинів (C1q-компонент системи комплементу, манозозв'язувальний лектин, МЗЛ (MBL, від англ. *mannan-binding lectin*), сурфактантні (поверхнево активні) білки А і D тощо), пентраксини, фіколіни, С-реактивний білок та деякі інші.

Залежно від функцій ПРР поділяються на ендцитозні й сигнальні. Ендцитозними вважаються рецептори, котрі забезпечують прикріплення клітини до мікроорганізму, його поглинання з наступною деструкцією і не транслюють сигнал всередину клітини. Сигнальними вважаються рецептори, лігація яких супроводжується формуванням сигнального ланцюга всередині клітини.

Рецептори С-лектинового типу вважаються переважно ендцитозними і включають дві групи рецепторів: рецептори манози та асіалоглікопротеїнові рецептори. Основною їх функцією є активація фагоцитозу мікроорганізмів, їх деградація і підготовка до презентації клітинам адаптивного (специфічного) імунітету. Частина рецепторів цієї родини — сигнальні рецептори.

Провідне місце серед мембранних ПРР посідають ТПР. Свою назву ТПР отримали через схожість з продуктами толл-генів, ідентифікованих у 1985 році Christiane Nusslein-Volhard зі співавторами у плодової мушки дрозофіли. Разом з рецепторами до інтерлейкіну-1 ТПР утворюють надродину ІЛ1Р/ТПР. Відмінною рисою рецепторів цієї надродини є присутність у структурі молекули великої кількості лейцину, а також наявність внутрішньоклітинного TIR (Toll-IL-1 receptor) домену. Існує три типи TIR-доменів. Білки, які мають перший тип TIR-доменів і складають першу підгрупу — це рецептори інтерлейкінів, що їх експресують макрофаги, моноцити та дендритні клітини. Для них характерна наявність позаклітинного імуноглобулінового домену. Білки другої підгрупи містять TIR-домен другого типу і являють собою класичні ТПР, котрі безпосередньо або опосередковано зв'язують молекули мікробного походження. Третя підгрупа білків, членів надродини ІЛ1Р/ТПР, містять TIR-домен третього типу — це адаптерні білки, які розташовуються виключно в цитозолі і опосередковують проходження сигналу всередину клітини від білків першої і другої підгруп. У людини і миші в сукупності ідентифіковано 13 типів ТПР. Подібні рецептори виявлені й у представників інших видів ссавців. Існують типи ТПР, присутні лише в людини і відсутні у решти ссавців. Наприклад, у миші присутній ген *tlr10*, однак у процесі еволюції він зазнав мутації і є, по суті, псевдогеном, який не здатний кодувати функціональну молекулу. З іншого боку, у миші присутні ТПР 11, 12 і 13, котрі в людини відсутні. Крім мембрано-асоційованих ТПР у ссавців є також цитозольні рецептори цієї надродини.

Стосовно характеру розпізнавання ТПР їх специфічних лігандів (агоністів) відомо, що група патогенів, як правило, розпізнається декількома типами ТПР: наприклад, у розпізнаванні ПАМП грамположитивних бактерій задіяні ТПР 2 і 4.

З іншого боку, відомо, що один і той же ТПР може бути задіяним у розпізнаванні лігандів, притаманних різним патогенам: наприклад, ТПР 4 бере участь у розпізнаванні структурних компонентів вірусів і грамнегативних бактерій. Натомість, існують ТПР, які характеризуються моноспецифічністю, — це ТПР 3, 5 і 9, для яких характерним є розпізнавання лише одного, специфічного для них ліганду. Більшість ідентифікованих лігандів ТПР є консервативними мікробними продуктами, котрі сигналізують про присутність інфекції в організмі (табл. 13.2). Однак ТПР 7 і 8 розпізнають синтетичні сполуки, котрі характеризуються потужною імуностимуляторною дією і складають групу імідазокінолінів. Природні агоністи для цих двох рецепторів поки що не ідентифіковані.

Одним з аспектів функціонування ТПР є їх димеризація (табл. 13.3). Іноді такі димери складаються з двох однакових ТПР і називаються гомодимерами, як у випадку ТПР 4 і 5. Для інших ТПР притаманна кооперація між різними молекулами: ТПР1: ТПР2, ТПР2: ТПР6. Гетеродимеризація ТПР дозволяє розширити спектр лігандів для розпізнавання і диверсифікувати відповідь на специфічні ліганди.

Цитозольні NOD-подібні рецептори названі так тому, що містять унікальний нуклеотид-зв'язувальний домен, названий NACHT (назва домену — це акронім, утворений з перших букв назв білків, у яких цей домен присутній у структурі: neuronal apoptosis inhibitor protein (**NAIP**), the major histocompatibility complex class II transcription activator (**СІТА**), the incompatibility protein locus from the fungus *Podospora anserine* (**НЕТЕ**) та the mammalian telomerase-associated proteins (**ТР1**)), локалізований у центрі молекули між N-кінцевим білок-зв'язувальним доменом (CARD (caspase-recruitment domain), PYD (pyrin domain) або BIR (Baculovirus IAP repeat) і C-кінцевим LRR (Leucine-rich repeat) доменом. Усього родина NOD-подібних рецепторів налічує 22 члени: 14 NLRP рецепторів, 5 рецепторів NLRC підроддини, NAIP (IPAF), NLRX, а також СІТА. Підроддина NLRC включає NOD 1 і NOD 2 рецептори, лігандами яких є мезодіамінопімелінова кислота й мураміддипептиди відповідно. Взаємодія цих рецепторів з лігандами відбувається через LRR домен. Решта NOD-подібних рецепторів являють собою велику родину молекулярних комплексів названих інфламасомами. NLRP (стара назва NALP), подібно до NOD-рецепторів, також містять LRR. Ця група налічує 14 рецепторів, лігандами яких є мураміддипептиди, бактеріальна ДНК, АТФ, токсини, двониткова РНК та параміксовіруси.

Родина RIG-подібних рецепторів налічує три основних рецептори: **RIG-I**, **MDA5** і **LGP2**, котрі діють як сенсори вірусної реплікації всередині тваринної клітини. Два із цих рецепторів (RIG-I і MDA5) здатні активувати клітинну відповідь при взаємодії з вірусною двонитковою або одноститковою РНК, оскільки містять CARD-домен. **LGP2** виконує корецепторну функцію.

Частина секреторних PPP функціонують виключно як рецептори, а частина — крім рецепторних функцій виконують функцію ендогенних алармів і можуть, у свою чергу, взаємодіяти з різними PPP.

Таблиця 13.2.

## Агоністи та сигнальні шляхи патерн-розпізнавальних рецепторів

Рецептор	Агоніст(и)	Джерела агоністів	Сигналінг та його наслідки
		<b>С-лектинові рецептори</b>	
DEC 205	Припускається широкий спектр агоністів, у т.ч. маркери апоптозу і некрозу тваринних клітин, а також неметильовані CpG-ODN у по-заклітинному просторі	Геном мікроорганізмів, апоптичні і некротичні тваринні клітини	Фагоцитоз загиблих клітин власного організму, активація процесингу і презентації антигену, а також функціонального дозрівання ДК та В-лімфоцитів
MMR	Маноза, N-ацетилглюкозамін, фукоза у складі поверхневих глікопротеїнів мікроорганізмів, а також лізосомальних ферментів нейтрофілів і сульфатованих глікопротеїнових гормонів	<i>S. albicans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>P. carinii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>L. donovani</i> тощо, нейтрофіли, сироватка крові	Фагоцитоз патогенів і загиблих клітин власного організму та їх лізосомальна деградація, активація процесингу і презентації антигену, а також функціонального дозрівання ДК та В-лімфоцитів
Decitin-1	$\beta$ -глюкани	<i>S. cerevisiae</i> , <i>C. albicans</i> , <i>P. carinii</i> , <i>Coccidioides posadasii</i> , <i>A. fumigatus</i> тощо	Фагоцитоз, IRF5 та NF $\kappa$ B-залежна активація синтезу прозапальних медаторів (PФК, NO, продуктів метаболізму арахідонової кислоти, цитокінів), функціональне дозрівання ДК. Ключовий PPR в анти-фунгальному імунітеті
Decitin-2	$\alpha$ -маноза	<i>C. albicans</i> , <i>Microsporium audouinii</i> , <i>Trichophyton tybittii</i> тощо	Подібні до таких при активації Decitin-1, активація Th17-імунних реакцій
Mincle	$\alpha$ -маноза, 6,6'-диміколаят третало-зи (TDM), бактеріальні глікозил диліцериди, розчинні маркери некротизованих тваринних клітин (SAP130, кристалічний холестерол)	Мікобактерії, коринебактерії, <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Malassezia</i> sp., некротичні тваринні клітини	Подібні до таких при активації Decitin-1 та -2, активація Th17-імунних реакцій

Продовження табл. 13.2.

Рецептор	Агоніст(и)	Джерела агоністів	Сигналінг та його наслідки
DC-SIGN	Манозовмісні та фруктозовмісні вуглеводні детермінанти, молекула адгезії ICAM-2	ВІЛ, вірусу гепатиту С, <i>M. tuberculosis</i> , <i>H. pylori</i> та деяких бактерій –внутрішньоклітинних паразитів	Фагоцитоз, адгезія до Т-лімфоцитів, задіяний в інфікуванні Т-лімфоцитів ВІЛ, модулює сигнальні шляхи TTP
DNGR-1	Не розпізнає мікробо-асоційовані ліганди, розпізнає актинові філаменти загублених клітин	Загублі еукаріотичні клітини	Ендодцитоз загублених еукаріотичних клітин, крос-праймування Т-лімфоцитів
<b>Толл-подібні рецептори</b>			
TTP1	Триацил ліпопротеїни, пептидоглікан	Бактерії	MyD 88/MAL-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу)
TTP2	Триацил ліпопротеїни, пептидоглікан, мурамілпептиди, ліпoteйхоєва кислота, порини, ліпoарабіноманан, фосфоліпоманан, зимозан, вірусний гемаглютинін тощо	Бактерії, віруси, паразити, власні клітини організму	MyD 88/MAL-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація проліферації і цитотоксичності Т-лімфоцитів, синтез інтерферону
TTP3	Двониткова РНК	Віруси	TRIF-залежна активація синтезу інтерферонів I типу
TTP4	ЛПС, глікопротеїни, теїхоєва кислота, глюконооксиломанан, F-білок, монофосфорильований ліпід А	Бактерії, віруси, власні клітини організму	MyD 88/MAL/TRIF/TRAM-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація проліферації і цитотоксичності Т-лімфоцитів
TTP5,	Флагелін	Бактерії	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація проліферації і цитотоксичності Т-лімфоцитів

Продовження табл. 13.2.

Рецептор	Агоніст(и)	Джерела агоністів	Сигналінг та його наслідки
ТТР6	Диацил ліппротеїни	Бактерії, віруси	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація проліферації і цитотоксичності T-лімфоцитів
ТТР7	Невеликі синтетичні сполуки, од-нониткова РНК, імідазокіноліни	Бактерії, віруси, власні клітини організму	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу)
ТТР8	Невеликі синтетичні сполуки, од-нониткова РНК, амідногіазолін (ЗМ-002)	Бактерії, віруси, власні клітини організму	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація синтезу інтерферонів I типу
ТТР9	Неметильована CpG ДНК, гемозоїн	Віруси, бактерії, найпростіші, власні клітини організму	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу), активація проліферації і цитотоксичності T-лімфоцитів
ТТР10	Невідомі (орфанний рецептор)	Невідомі	Інгібіторний рецептор, але сильне експресію прозапальних цитокінів при інфікуванні вірусом грипу
ТТР11	Профілін	Найпростіші	MyD 88-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу)
ТТР12	Невідомі (орфанний рецептор)	Невідомі	Невідома
ТТР13	Олігорибонуклеотиди 23s рибосомальної РНК	Віруси	Невідома

Продовження табл. 13.2.

Рецептор	Агоніст(и)	Джерела агоністів	Сигналінг та його наслідки
<b>NOD-подібні рецептори</b>			
NOD 1	Фрагменти ПГ, котрі містять мезо-діамінопімелінову кислоту (meso-DAP), властиві переважно Г <sup>-</sup> бактеріям, а також деяким Г <sup>+</sup> мікроорганізмам	<i>H. pylori</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Sampylobacter jejuni</i> , ентеропатогенна <i>E. coli</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus spp.</i>	NFκB-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу)
NOD 2	Мураміддипептиди	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. flexneri</i>	NFκB-залежна активація прозапальної імунної відповіді (Th1-типу)
NLRB (NAIP)	Невідомі	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i>	Каспаза-1-залежне формування інфламасоми
NLRC 4	Флагелін та інші бактеріальні нейдентифіковані агоністи	<i>S. typhimurium</i> , <i>Shigella</i> , <i>Legionella pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Каспаза-1-залежне формування інфламасоми
NLRP1b	Летальний токсин <i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	Каспаза-1-залежне формування інфламасоми
NLRP3 (NALP3, сгуругін)	Бактеріальні та вірусні ДНК і РНК, ЛПС, ЛТК, кристали сечової кислоти тощо.	Бактерії, віруси, власні клітини організму, ад'ювантні компоненти вакцин	Каспаза-1-залежне формування інфламасоми
<b>RIG-подібні рецептори</b>			
RIG-1	Короткі двониткові РНК, 5'трифосфат двониткові РНК	РНК-вмісні та ДНК-вмісні віруси	IRF3- та NFκB-залежна активація синтезу інтерферонів. Ключові сенсори вірусної інфекції

Закінчення табл. 13.2.

Рецептор	Агоніст(и)	Джерела агоністів	Сигналінг та його наслідки
MDA5	Довга двониткова РНК	РНК-вмісні віруси	IRF3- та NFκB-залежна активація синтезу інтерферонів. Ключові сенсори вірусної інфекції
LGP2	Невідомі	РНК-вмісні віруси	IRF3- та NFκB-залежна активація синтезу інтерферонів. Сенсори вірусної інфекції
<b>Секреторні (розчинні) рецептори</b>			
C1q	C4 домен важкого ланцюга імуноглобулінів IgG, Ig M.	Імунні комплекси	Активация каскаду комплементу
Колектини	Олігосахаридні залишки	Бактерії, власні молекули організму	Активация каскаду комплементу, агрегация бактерій, опсонизация та активация фагоцитозу
Фіколіні	Олігосахаридні залишки	Бактерії, власні молекули організму	Подібні до таких при активації колектинів
Пентраксини	Олігосахаридні залишки	Бактерії, власні молекули організму	Подібні до таких при активації колектинів
ПГ-зв'язувальний білок	ПГ	Бактерії	Гальмує транскрипцію і трансляцію у бактеріальній клітині, викликаючи її стрес

Таблиця 13.3.

**Антигенна специфічність рецепторних комплексів ТПР**

Рецепторний комплекс ТПР	Специфічні ліганди
ТПР1: ТПР2	ПГ Г+ бактерій, ліпоарабіно — маннан ( <i>Mycobacterium</i> ), ЛПС ( <i>Lep-tospira</i> ), зимозан (дріжджі), бактеріальні ліпопротеїни
ТПР2: ТПР6	ПГ Г+ бактерій, ліпоарабіно — маннан ( <i>Mycobacterium</i> ), ЛПС ( <i>Lep-tospira</i> ), зимозан (дріжджі), ліпопротеїни грибів
ТПР4: ТПР4	ЛПС Г- бактерій, ЛТК Г+ бактерій, RVS F-білок вірусів, EDA-домен ендогенного фібронектину, ендогенний HSP60
ТПР3: ТПР3	Двониткова вірусна ДНК
ТПР5: ТПР5	Бактеріальний флагелін
ТПР7: ТПР7	Синтетичні імідазокіноліни
ТПР9: ТПР9	Бактеріальна неметильована CpG ДНК

**13.3.3. Експресія ПРР у клітинах і тканинах**

ПРР широко представлені у клітинах і тканинах організму ссавців (табл. 13.4). Усі ПРР експресуються клітинами вродженого імунітету (макрофагами, моноцитами, ДК, нейтрофілами тощо), частина з них експресується клітинами адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцитами), велика кількість ПРР експресується епітеліоцитами. Присутні ПРР і нау клітинах інших тканин. Механізм регуляції ПРР відрізняється у різних типів клітин.

Найбільш дослідженим є характер експресії ТПР. Загалом, ТПР експресуються на поверхні клітини на доволі низькому рівні: на поверхні моноцитів їх кількість варіює від декількох сотень до декількох тисяч на одну клітину (для порівняння, середня кількість молекул адгезії на цих клітинах складає  $3 \times 10^5$  молекул на клітину).

За рівнем експресії ТПР можна поділити на убіквітарні (ТПР1) з конститутивною експресією, ТПР з рестрикованою експресією (ТПР 2,4,5) та специфічні ТПР (ТПР3). Останній характеризується найбільш обмеженою експресією. Існують внутрішньоклітинні регулятори надекспресії ТПР. До них належать MyD 88s (коротка форма MyD 88), SOCS 1, TOLLIP, A20 і CYLD. MyD 88s і TOLLIP запобігають фосфорилуванню IRAK1 у сигнальному ланцюзі ТПР. SOCS 1 і A20 блокують активацію NFκB. CYLD — негативний регулятор RIG-I-опосередкованої активації синтезу інтерферону. Експресія регуляторів ТПР, головним чином, індукбельна і активується за пролонгованої дії лігандів.

Таблиця 13.4.

**Експресія патерн-розпізнавальних рецепторів  
на/у клітинах і тканинах організму ссавців**

Рецептор	Експресія на клітинах і тканинах	Характер та регуляція експресії
<b>С-лектинові рецептори</b>		
DEC 205	Епітеліальні клітини кори тимусу, ДК лімфоїдних органів, клітини Лангерганса, макрофаги і В-клітини (на низькому рівні), Т-лімфоцити	Конститутивно-індуцибельна. Посилюється при функціональному дозріванні ДК та В-лімфоцитів
MMR	Макрофаги, незрілі ДК, фібробласти, кератиноцити	Конститутивна, посилюється при запаленні
Dectin-1	Макрофаги, моноцити, нейтрофіли, міелоїдні ДК, еозинофіли, В-клітини	Конститутивна, посилюється при запаленні
Dectin-2	Макрофаги, моноцити, нейтрофіли, міелоїдні ДК, еозинофіли, В-клітини	Конститутивна, посилюється при запаленні
Mincle	Макрофаги, моноцити, нейтрофіли, міелоїдні ДК, В-клітини	Конститутивна, посилюється при запаленні
DC-SIGN	Макрофаги, ДК	Конститутивна, посилюється при запаленні
DNGR-1	ДК	Конститутивна
<b>Толл-подібні рецептори</b>		
TIRP1	Широкий спектр клітин і тканин	Конститутивна, знижується лише у Т-лімфоцитів після дії ФГА
TIRP2	Широкий спектр клітин і тканин	Індукується ЛПС
TIRP3	Дендритні клітини, Т-лімфоцити, В-клітини і природні кілери	Відсутня у попередників моноцитів, індукується при їх диференціації, знижується при функціональному дозріванні
TIRP4	Експресований на широкому спектрі клітин	Посилюється при дії прозапальних цитокінів і бактеріальних продуктів, знижується при дії протизапальних цитокінів
TIRP5	Моноцити, макрофаги, ДК, епітеліоцити, природні кілери	Конститутивна
TIRP6	Високий рівень експресії на В-клітинах, низький — на моноцитах, макрофагах і природних кілерах	Рівень експресії не регулюється цитокінами або ЛПС

Продовження табл. 13.4.

Рецептор	Експресія на клітинах і тканинах	Характер та регуляція експресії
ТПР7	В-клітини, плазмацитоїдні попередники ДК, моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити	Значно посилюється при дії ІЛ6 та помірно — при дії інших прозапальних цитокінів
ТПР8	Моноцити, макрофаги, ДК, мастоцити, епітеліоцити, низький рівень експресії на природних кілерах та Т-клітинах	Значно посилюється при дії інтерферону і ЛПС, помірно — при дії цитокінів
ТПР9	Плазмацитоїдні попередники ДК, В-клітини, макрофаги, поліморфноядерні лейкоцити, природні кілери, клітини мікроглії (макрофаги мозку), низький рівень експресії на Т-клітинах	Індукується інтерфероном $\gamma$ та ЛПС
ТПР10	Високий рівень експресії в клітинах організованих лімфоїдних утворів (В-клітинах, ДК, еозинофілах, нейтрофілах)	Не підлягає регуляції цитокінами і ЛПС
ТПР11	У людини не експресується, моноцити, макрофаги, епітеліоцити миші	Не досліджені
ТПР12	У людини не експресується, ДК, макрофаги, нейрони миші	Не досліджені
ТПР13	У людини не експресується, моноцити, макрофаги, ДК миші	Не досліджені
<b>NOD-подібні рецептори</b>		
NOD 1	Нейтрофіли, моноцити, макрофаги, ДК, лімфоцити, епітеліоцити	Конститутивна, посилюється ІФН- $\gamma$
NOD 2	Міелоїдні та деякі інші клітини	Конститутивна, посилюється ФНП- $\alpha$
NLRB (NAIP)	Міелоїдні та деякі інші клітини	Конститутивна, посилюється при злоякісній трансформації
NLRC 4	Міелоїдні та деякі інші клітини	Конститутивна
NLRP1b	Міелоїдні клітини, епітеліоцити	Не досліджені
NLRP3 (NALP3, cryopyrin)	Міелоїдні та деякі інші клітини	Конститутивна
<b>RIG-подібні рецептори</b>		
RIG-1	Широкий спектр клітин	Конститутивна

Закінчення табл. 13.4.

Рецептор	Експресія на клітинах і тканинах	Характер та регуляція експресії
MDA5	Широкий спектр клітин	Конститутивна
LGP2	Широкий спектр клітин і тканин	Конститутивна
Секреторні (розчинні) рецептори		
Компоненти системи комплементу	С1q синтезується моноцитами, макрофагами, астроцитами, клітинами мікроглії, епітеліоцитами. МЗЛ синтезується гепатоцитами	Конститутивна, посилюється при запаленні
Колектини	Мієлоїдні, епітеліальні клітини, гепатоцити тощо	Конститутивна, посилюється при запаленні
Фіколіні	Мієлоїдні, епітеліальні клітини тощо	Конститутивна, посилюється при запаленні
Пентраксини	Мієлоїдні, епітеліальні клітини тощо	Конститутивна, посилюється при запаленні
ПГ-розпізнавальні білки	Мієлоїдні, епітеліальні клітини	Конститутивна, посилюється при запаленні

Експресія ТПР знижується з віком. Це може бути поясненням підвищеної чутливості людей похилого віку до інфекційних захворювань. Взагалі, експресія ТПР характеризується значною індивідуальною варіабельністю. Відомо, наприклад, що у дітей фермерів експресія цих рецепторів знаходиться на значно вищому рівні, у порівнянні з дітьми, які живуть у великих містах і не контактують із сільськогосподарськими тваринами і дикою природою.

Субклітинна експресія ТПР відображає здатність цих рецепторів взаємодіяти з мікробними лігандами, які отримали доступ усередину клітини. Наприклад, CpG ДНК і ЛПС активують різні ТПР у різних компартментах макрофагів.

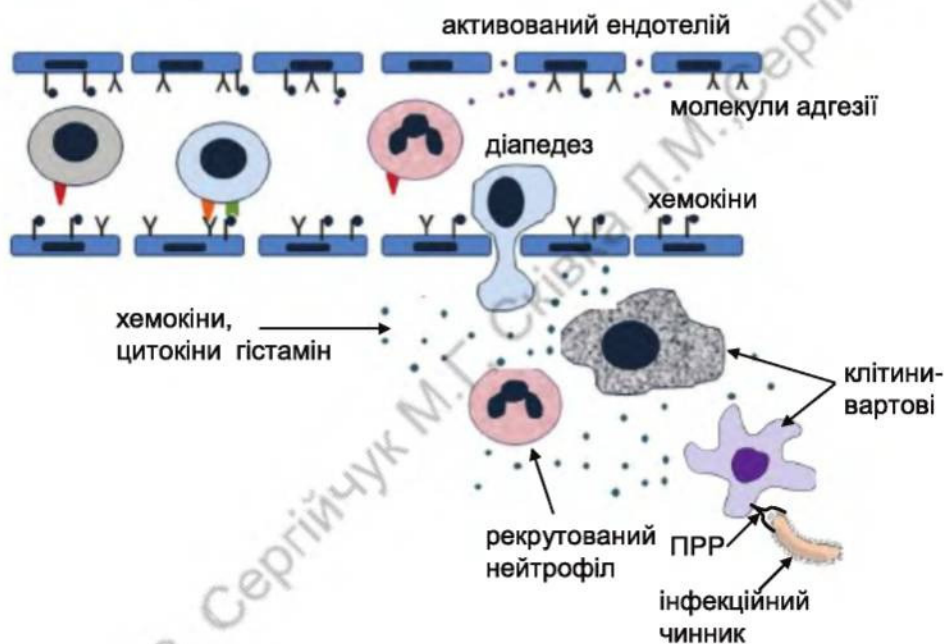
NOD-подібні рецептори експресовані у мієлоїдних клітинах та більшості типів епітеліальних клітин. RIG-подібні рецептори виявляються в клітинах багатьох тканин, характер їх експресії та її регуляція продовжують активно досліджуватися. Секреторні ПРР синтезуються багатьма клітинами організму, що дозволяє забезпечити їх присутність і участь в антиінфекційному захисті практично в усіх тканинах і органах організму.

#### 13.3.4. Наслідки зв'язування ПРР зі специфічними агоністами

Зв'язування ПРР з їх специфічними агоністами спричиняє активацію клітин імунної системи, а також епітеліоцитів та деяких інших клітин. Наслідками такої активації є ініціювання міграції клітин, синтез ними медіаторів запалення та антимікробних чинників, поглинання і внутрішньоклітинна деструкція пато-

генів, презентація їх антигенів ефektorним клітинам специфічного імунітету і, врешті-решт, елімінація інфекційного чинника.

**Хемотаксис і міграція лейкоцитів.** Першими на появу інфекційного чинника реагують клітини-вартові на шляху його проникнення у тканини. Такими клітинами-вартовими є антигенпрезентувальні клітини (резидентні макрофаги і ДК тканин), а також тканинні фібробласти та епітеліоцити. Усі клітини-вартові експресують ПРР і у відповідь на розпізнавання ПАМП або DAMPs синтезують і виділяють хемотактичні розчинні фактори (хемокіни), які забезпечують залучення фагоцитів у місце проникнення інфекційного чинника (рис. 13.3).



**Рис. 13.3.** Активація ПРР спричиняє синтез і секрецію клітинами-вартовими хемокінів, прозапальних цитокінів і вазоактивних медіаторів. Це спричиняє активацію ендотелію судин зі збільшенням їх проникності і посиленням експресії молекул адгезії, діапедез циркулюючих лейкоцитів у зону потрапляння інфекційного чинника

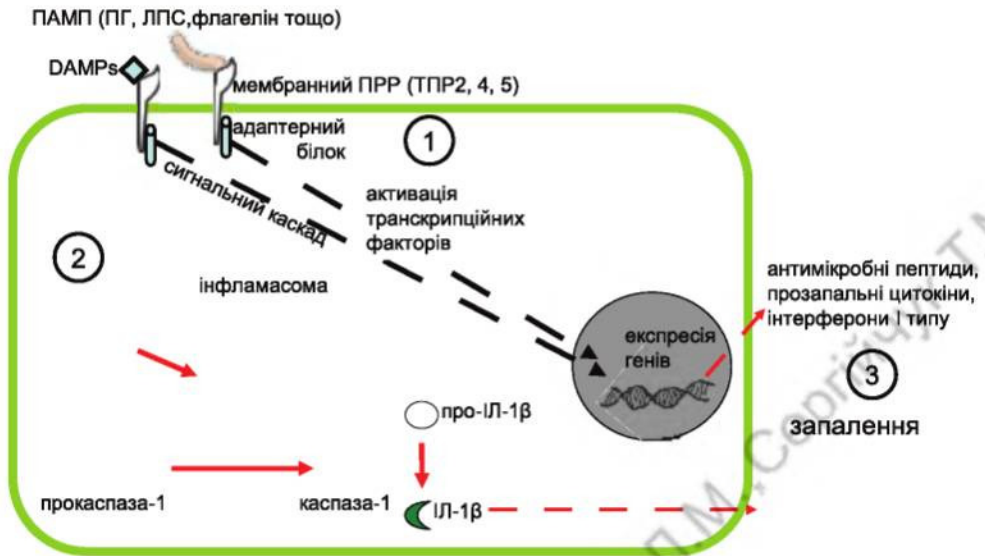
Хемокіни — низькомолекулярні цитокіни, які активують і спрямовують міграцію клітин. Існує поділ хемокінів залежно від розташування перших двох залишків цистеїну у складі їх молекул на СС та СХС. Якщо ці два залишки цистеїну мають суміжне розташування, хемокіни належать до групи СС. Якщо між двома кінцевими залишками цистеїну розташований один або кілька залишків інших амінокислот, хемокін відносять до групи СХС або СХХХС. До групи СС хемокінів належать хемотактичні чинники, які спрямовують міграцію

мононуклеарних фагоцитів (моноцитів), наприклад, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (МХП-1), а до групи СХС хемокінів входить чинник міграції поліморфноядерних фагоцитів (нейтрофілів) — інтерлейкін 8 або CXCL8. Хемокіни створюють градієнт концентрації у тканині, ураженій інфекційним чинником або стресованій (пошкодженій), за яким спрямовується рух фагоцитів завдяки наявності у них рецепторів для хемотаксичних агентів (в основному це G-білоквісні рецептори).

Крім хемокінів цитокинової природи функцію активації міграції фагоцитів виконують компоненти системи комплементу (C5a, C3a), молекули бактерального походження (форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін) та похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди).

*Синтез цитокінів та активація ендотелію.* Активація ПРР клітин-вартів спричиняє також виділення прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНПа), інтерлейкіну  $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та ін.). Прозапальні цитокіни викликають посилення експресії молекул адгезії ендотеліальними клітинами кровоносних судин у тканинах. Молекули адгезії забезпечують припинення руху циркулюючих фагоцитів і проникнення їх крізь судинну стінку у тканину (діapedез). Процес діapedезу посилюється підвищеною проникністю кровоносних судин у місці потрапляння інфекційного чинника, зумовленою сумісною дією хемотаксичних агентів і прозапальних цитокінів (рис. 13.3).

Функцію активації синтезу хемокінів, прозапальних цитокінів та інших біологічно активних медіаторів виконують сигнальні ПРР. Такі ПРР формують каскад сигнальних молекул всередині клітини, призначенням якого є активація транскрипції генів, що кодують біологічно активні медіатори. Наприклад, при активації мембранних ТПР специфічними лігандами мікробного походження для поширення сигналу всередину клітини використовуються адаптерні білки цитоплазми. Відомо 4 адаптерних білки, залучені в сигнальних шляхах ТПР: MyD88, TIRAP (відомий також як Mal), Trif і Tram. Адаптери активують інші молекули в межах клітини, у тому числі певні протеїнкінази (IRAK1, IRAK2, TBK1 і IKKi), які посилюють сигнал, що викликає переміщення до ядра транскрипційних факторів — членів родини NF- $\kappa$ B, які змінюють (активують або супресують) експресію генів у клітині. Сигнальний ланцюг від цитозольних сигнальних ПРР, таких як NLR, включає MAP-кінази, серин-треонінові кінази RIP і транскрипційний фактор NF $\kappa$ B. На додачу до активації транскрипції генів, що кодують медіатори запалення, більшість членів родини NOD-подібних рецепторів здатні зв'язувати й модулювати функції каспази-1 (цистеїнової протеази), залученої у процес активації апоптозу. Активація каспази-1 відбувається в межах мультибілкового комплексу, що називається інфламасомою. Каспаза-1 спричиняє утворення активної форми одного з основних прозапальних цитокінів — ІЛ- $1\beta$  — з його неактивного попередника про-інтерлейкіну- $1\beta$  (рис. 13.4).



**Рис. 13.4.** Активація сигнальних ПРР спричиняє формування сигнальних каскадів й активацію синтезу антимікробних пептидів та прозапальних медіаторів (1); активація цитозольних та деяких мембранних ПРР викликає формування інфламасоми, яка активує каспазу-1, що спричиняє утворення активних форм прозапальних цитокінів (2); синтез і секреція прозапальних медіаторів спричиняють розвиток запалення (3)

Загалом, при ПРР-опосередкованому сигналінгу активується широке коло генів, що дозволяє розглядати активацію цих рецепторів як один з найпотужніших засобів модуляції генної експресії. Результатом активації сигнального ПРР-залежного каскаду є розвиток запальної імунної відповіді, яка реалізується, у першу чергу, у продукції прозапальних цитокінів, основними з яких є інтерферон  $\gamma$ , інтерлейкіни  $-1, -6, -12, -18$ , гранулоцит-макрофагальний колонієстимулювальний фактор і ФНП $\alpha$ . Представники різних популяцій лейкоцитів, котрі експресують ПРР, окрім продукції цитокінів, розвивають свій особливий тип відповіді: нейтрофіли продукують реактивні форми кисню (РФК), токсичні для патогенів, та антимікробні пептиди, макрофаги синтезують антимікробні пептиди, реактивні азотовмісні сполуки, які викликають загибель патогенів, та активуються до фагоцитозу, природні кілери активуються до перфорин-опосередкованої цитотоксичної дії.

**Фагоцитоз.** Рекрутовані у зону проникнення інфекційного чинника або у зону ушкодження тканини нейтрофіли, а також резидентні тканинні макрофаги активуються до поглинання (ендоцитозу, фагоцитозу) і деструкції поглинутого матеріалу. Фагоцитоз — один з основних чинників вродженого імунного захисту. Фагоцитоз бактерій або мікроскопічних грибів включає три етапи: прикріплення, поглинання (інтерналізацію), внутрішньоклітинне знешкодження і деструкцію

(рис. 13.5). Прикріплення фагоциту до бактерії або іншого патогенного чинника відбувається завдяки взаємодії ендцитозних ПРР лектинового типу із залишками специфічних для патогенів поверхневих вуглеводів, або взаємодії рецепторів опсонінів з опсонінами (речовинами, що посилюють фагоцитоз). Опсонінами можуть бути компоненти комплементу С3b. Фагоцит може також прикріплюватися до інфекційного чинника, який перебуває у складі імунного комплексу (антиген: антитіло). У такому випадку прикріплення відбувається за рахунок взаємодії Fc-рецепторів фагоцитів з Fc-фрагментом імуноглобулінової молекули у складі імунного комплексу. Прикріплення фагоциту викликає формування фагоцитарної вакуолі навколо бактерії (фагосоми) з наступною її інтерналізацією всередину клітини. У цитоплазмі макрофага фагосома зливається з лізосоною — ендосоною, яка містить протеолітичні, гідролітичні ферменти та інші біологічно активні речовини.

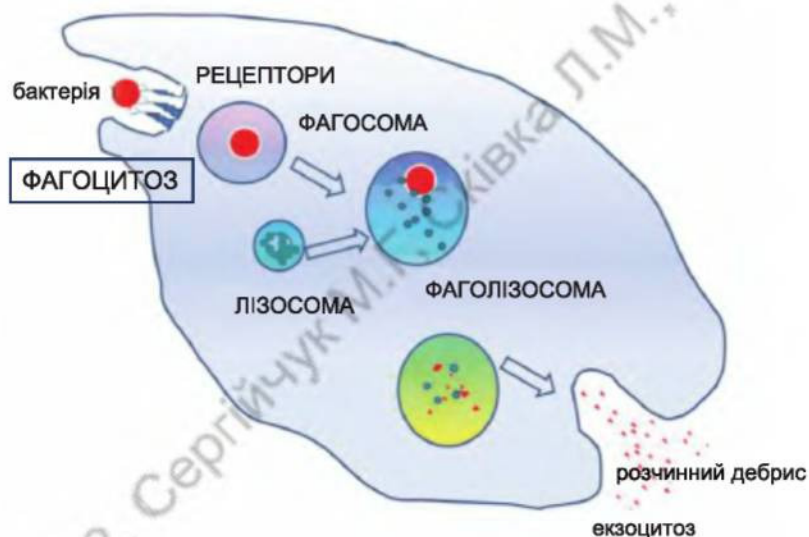


Рис. 13.5. Етапи фагоцитозу макрофага

У цитоплазмі нейтрофіла фагосома зливається з гранулами, котрі також містять біологічно активні речовини, здатні спричинити клінінг мікроорганізмів і деградацію поглинутого матеріалу.

*Активация антигенпрезентувальних клітин.* Особливо важливою є активация ТПР на поверхні професійних антигенпрезентувальних клітин (АПК), таких як дендритні клітини і макрофаги. Активация ТПР на поверхні АПК приводить до ініціювання їх функціонального дозрівання, що проявляється в посиленні експресії молекул головного комплексу гістосумісності (Major Histocompatibility Complexes, МНС), коstimуляторних молекул, необхідних для активации Т-лімфоцитів (CD 40, CD 80 і CD 86), активации синтезу і секреції цитокінів, головним

чином, ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  та ІЛ-12, які спрямовують диференціювання Т-лімфоцитів на CD4+ Th1-хелпери і CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити (рис. 13.6). Різні субпопуляції дендритних клітин та інших АПК експресують різні ТПР. Функціональні відмінності популяцій АПК, поширених у різних анатомічних компартментах, обумовлюють різноманітну спрямованість природних і адаптивних імунних реакцій, опосередкованих ТПР. Це означає, що потрапляння або введення агоністів ТПР різними шляхами може спричиняти імунні реакції різної спрямованості. Наприклад, міелоїдні і плазмоцитоїдні дендритні клітини абсолютно по-різному відповідають на одониткову вірусну РНК. Розпізнавання такої РНК міелоїдними дендритними клітинами відбувається через ТПР8 і викликає продукцію ІЛ-12 і ФНП- $\alpha$ . Результатом розпізнавання одониткової РНК вірусів плазмоцитоїдними дендритними клітинами із залученням ТПР7 є підвищення рівня ІФН- $\alpha$ . Крім того, плазмоцитоїдні дендритні клітини, на відміну від міелоїдних дендритних клітин і моноцитів, експресують ТПР9, який здатний розпізнавати вірусну ДНК з подальшою активацією синтезу ІФН- $\alpha$ .



**Рис. 13.6.** Взаємодія антигену з ТПР з наступним поглинанням АПК спричиняють його процесинг (утворення пептидів з макромолекулярного антигену). Утворені в результаті процесингу пептиди презентуються у комплексі з молекулами МНС Т-лімфоцитам. Примітка: ТКР — Т-клітинний рецептор

Спектр експресованих ТПР обумовлює активацію синтезу відповідних цитокінів. Наприклад, активація ТПР4 приводить до ініціювання синтезу і секреції ІФН- $\beta$ , активація ТПР 3, 7 і 9 спричиняє активацію продукції ІФН- $\alpha$  і - $\beta$ . У той же час активація ТПР2 не викликає продукцію зазначених цитокінів. Більше того, відомо, що активація цього ТПР у деяких випадках спричиняє синтез цитокінів протизапальної спрямованості, що зумовлює безсимптомний перебіг інфекційного процесу і формування імунодефіциту. Саме відмінність цитокінового профілю при активації різних ТПР обумовлює особливості активації адаптивного імунітету. Наприклад, активація ТПР 2 і 4 надзвичайно результативна для стимуляції функціонального дозрівання Th1-лімфоцитів. Активація

цих рецепторів, однак, не посилює функціональну активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Натомість, найрезультативнішою для стимуляції цитотоксичних Т-лімфоцитів є активація ТПР 3,5 і, особливо, 9. Якщо лігандом виступає ПАМП у складі бактеріальної клітини, патогенний мікроорганізм може бути фагоцитованим і ферментативно зруйнованим фагоцитами, а його антигени презентуються Т-клітинам. У випадку активації ТПР факторами вірусного походження, інфіковані клітини активуються до апоптозу цитотоксичними лімфоцитами.

### 13.3.5. Механізми уникнення патогенами розпізнавання імунною системою

Еволюційний розвиток мікроорганізмів відбувається завдяки їх безпрецедентно високій мінливості і швидкості розмноження. Наслідком є періодична активація відомих і поява нових інфекційних збудників, деякі з яких отримали глобальне поширення. У зв'язку з цим з'явилось поняття «успішних патогенів», котрі реалізують численні стратегії, що дозволяють їм долати вроджений та адаптивний імунний захист організму. Однією з таких стратегій є уникнення розпізнавання патерн-розпізнавальними структурами імунної системи. Існує п'ять основних механізмів уникнення патогенами розпізнавання ПРР: екранування ПАМП, мінливість ПАМП, експресія лігандів для інгібіторних ПРР, нейтралізація та/або руйнування ПРР та компонентів їх сигнальних шляхів, внутрішньоклітинний паразитизм (табл. 13.5). Наприклад, для більшості патогенів, котрі розмножуються у позаклітинному просторі і циркулюють в організмі, властивий синтез вуглеводної капсули, котра перешкоджає взаємодії ПРР з прихованими під нею ПАМП, а також запобігає приєднанню до патогену антитіл та компонентів комплементу. Крім того, компоненти капсули можуть бути токсичними для клітин імунної системи.

ПРР розпізнають найбільш консервативні ПАМП, такі як ЛПС, флагелін, пептидоглікан. Саме ці ПАМП постійно модифікуються мікроорганізмами для ускладнення їх розпізнавання імунною системою. Зокрема, одним з найважливіших патернів мікроорганізмів для стимуляції імунної відповіді є ЛПС, який складається з трьох ковалентно з'єднаних компонентів: ліпиду А, центрального або корового полісахариду і О-антигену. Основними ПРР, відповідальними за розпізнавання цього ПАМП, є ТПР4 та ТПР2. Велика кількість патогенних бактерій мають здатність модифікувати структуру ліпиду А. Ліпід А зміненої структури взаємодіє із зазначеними ПРР у 100 разів слабкіше, ніж необхідно для ініціювання ефекторної відповіді, або зовсім не взаємодіє. Прикладом патогенів, які володіють такою стратегією уникнення імунного нагляду, є сальмонели. Існування механізму генетичних рекомбінації різних алелів, що кодують Ора-білки *Neisseria meningitidis*, дозволяє цим мікроорганізмам модифікувати поверхневу антигенну структуру й уникати імунної відповіді.

Таблиця 13.5.

**Механізми уникнення патогенами розпізнавання імунною системою**

№	Механізм уникнення	Реалізація механізму	Приклади мікроорганізмів
1	Екранування ПАМП	Синтез вуглеводної капсули, яка перешкоджає взаємодії ПРР з ПАМП	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherchia coli</i> K1, <i>Neisseria meningitidis</i>
2	Мінливість ПАМП	Зміна структури ключових ПАМП: ЛПС, флагеліну, пептидоглікану тощо завдяки генетичному поліморфізму	<i>Salmonella</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
3	Експресія лігандів для інгібіторних ПРР	Взаємодія бактеріальних лігандів з інгібіторними ПРР гальмує ефекторні функції клітин (фагоцитоз, киснезалежний метаболізм, синтез хемокінів, цитокінів тощо)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> групи В, <i>Moraxella catarrhalis</i>
4	Нейтралізація та/або руйнування ПРР та компонентів їх сигнальних шляхів	Синтез ферментів, котрі блокують / руйнують ПРР та компоненти їх сигнальних шляхів	<i>Yersinia</i> sp.
5	Внутрішньоклітинний паразитизм	Протидія внутрішньоклітинним ефекторним механізмам: формуванню фаголізосоми, синтезу реактивних форм кисню тощо	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> та <i>Coxiella burnetii</i>

Ефекторні механізми клітин імунної системи, еволюційно створенні для антимікробного захисту, такі, наприклад, як синтез реактивних форм кисню та прозапальних цитокінів, володіють значним руйнівним потенціалом. Продукція цих медіаторів на високому рівні може спричиняти тяжкі патологічні стани, іноді несумісні з життям, такі, наприклад, як септичний шок. Для контролю синтезу прозапальних медіаторів було еволюційно створено регуляторні механізми, одним з яких є експресія клітинами імунної системи інгібіторних рецепторів. Активація інгібіторних рецепторів їх специфічними лігандами викликає гальмування ефекторних функцій клітин імунної системи. Прикладом патогенів з такою системою уникнення імунного нагляду є *Streptococcus* групи В. У клітинній стінці цих мікроорганізмів закорений білок b, який здатний взаємодіяти з інгібіторним рецептором Siglec-5, що послаблює фагоцитарну активність нейтрофілів, їх оксидативний метаболізм і синтез інтерлейкіну 8.

Патогенні мікроорганізми здатні також руйнувати ПРР та компоненти їх сигнальних шляхів, запобігаючи активації ефекторних функцій. Наприклад, ієрсинії

синтезують фермент YopJ (YopP), який руйнує ключові компоненти сигнальних шляхів клітин імунної системи, такі як кінази I $\kappa$ B, які активують транскрипційний фактор NF $\kappa$ B, залучений у синтез численних прозапальних медіаторів.

Однією з найефективніших систем уникнення мікроорганізмами імунного нагляду є їх внутрішньоклітинний паразитизм. Для виживання всередині клітини мікроорганізм має протидіяти токсичному впливу РФК і запобігати ферментативній деградації у фаголізосомі. Для подолання цих ефекторних механізмів деякі патогени еволюційно створили комплексні стратегії виживання всередині клітини: синтез ферментів, які детоксикують РФК — супероксиддисмутаза, каталаза; молекул, що забезпечують видалення РФК — ліпоарабіномананів, фенольних гліколіпідів тощо; метаболітів, які запобігають злиттю фагосоми з лізосомою та багато інших. Одним з найяскравіших прикладів мікроорганізму, який володіє комплексною системою забезпечення внутрішньоклітинного паразитизму, є *Mycobacterium tuberculosis*. Ці патогени здатні використовувати макрофаги як резервуар для паразитування. На додачу до зазначених вище стратегій уникнення внутрішньоклітинних ефекторних механізмів фагоцитів компонент клітинної стінки мікобактерій фосфоінозитидліпоарабіноманан відділяється від поверхні живих мікробних клітин і ендочитується оточуючими фагоцитами. Ендочитоз фосфоінозитидліпоарабіноманану запобігає підвищенню рівня Ca<sup>2+</sup> у цитоплазмі фагоцита і гальмує у такий спосіб процес фагоцитозу.

Окрім описаних механізмів евазії патогенами імунної відповіді на етапі розпізнавання їх ПАМП ПРР клітин імунної системи існують стратегії, спрямовані на гальмування синтезу і руйнування антимікробних пептидів, хемокінів і цитокінів. Деякі патогени, натомість, стимулюють запальні реакції, необхідні для їх поширення, або посилюють продукцію протизапальних цитокінів.

Таким чином, присутність мікроорганізмів (як симбіотичних, так і патогенних) в організмі розпізнається системою найдревніших патерн-розпізнавальних рецепторних структур імунної системи (ПРР). ПРР стратегічно локалізовані на поверхні клітини, у цитозолі, а також у позаклітинному просторі (наприклад, у біологічних рідинах) для виявлення патогенів з позаклітинним і внутрішньоклітинним типом паразитування. ПРР взаємодіють з патоген або мікро-асоційованими молекулярними патернами (ПАМП, МАМП) — висококонсервативними структурними або секретованими молекулярними компонентами, властивими бактеріям, вірусам, грибам або найпростішим, котрі не мають аналогів у клітинах хребетних тварин і є мішенню імунної системи. Ці молекулярні компоненти є важливими для життєдіяльності мікроорганізмів, тому у процесі еволюції вони змінюються дуже повільно. Взаємодія ПРР з ПАМП активує захисні реакції клітин вродженого імунного захисту: їх прикріплення до мікроорганізму, його поглинання (фагоцитоз) з наступною деструкцією та/або трансляції сигналу всередину клітини з розвитком ефекторних реакцій, спрямованих на знешкодження й елімінацію патогенного чинника (синтез реактивних форм кисню та азоту, синтез антимікробних пептидів, синтез хемокінів

і прозапальних цитокінів з наступним розвитком запалення). У відповідь на існування системи ПРР патогени еволюційно створили стратегії уникнення розпізнавання імунною системою шляхом маскування ПАМП, їх молекулярної мінливості, експресії ПАМП, які активують інгібіторні ПРР, руйнування ПРР та компонентів їх сигнальних шляхів, а також численних механізмів внутрішньоклітинного паразитизму.

### Питання для самоконтролю

1. Визначте, як за механізмами розпізнавання, ізоляції та знешкодження патогенів поділяють всі фактори імунної системи.
2. Які фактори вродженого імунітету беруть участь у реалізації реакцій гострого запалення при інфекції?
3. Опишіть основні фази реалізації адаптивної імунної відповіді при первинному проникненні патогену в організм.
4. Охарактеризуйте основні особливості формування первинної та вторинної адаптивної імунної відповіді при бактеріальних інфекціях.
5. Яким чином реалізується захисна дія антитіл при бактеріальних інфекціях?
6. Від чого залежить тип імунної відповіді та протективний ефект її механізмів при інфекціях різної етіології?
7. Охарактеризуйте основні стратегії протидії патогенів захисним механізмам імунної системи організму.
8. Як патогени уникають імунного розпізнавання?
9. Охарактеризуйте механізми антигенної мімікрії у патогенів.
10. Опишіть основні ефекторні механізми антибактеріального клітинного імунітету.
11. Дайте визначення поняття патоген або мікробо-асоційовані молекулярні патерни. Наведіть приклади.
12. Зазначте основні риси ПРР.
13. Як класифікуються ПРР за локалізацією? Наведіть приклади.
14. Зазначте класифікацію ПРР за функціями.
15. Охарактеризуйте локалізацію та функції ПРР лектинового типу.
16. Зазначте характеристику агоністів Толл-подібних рецепторів та їх функціональне призначення.
17. У чому полягають особливості функціонування внутрішньоклітинних ПРР?
18. Охарактеризуйте експресію ПРР на/у клітинах і тканинах організму.
19. Яким чином активація ПРР впливає на міграцію лейкоцитів?
20. Що таке інфламасома?
21. У чому полягає значення активації ПРР для ініціювання специфічної адаптивної імунної відповіді?
22. Зазначте основні стратегії патогенів для уникнення розпізнавання ПРР?

## РОЗДІЛ 14. АНТИБІОТИКИ. ПРЕПАРАТИ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЇ

### 14.1. Антибіотики

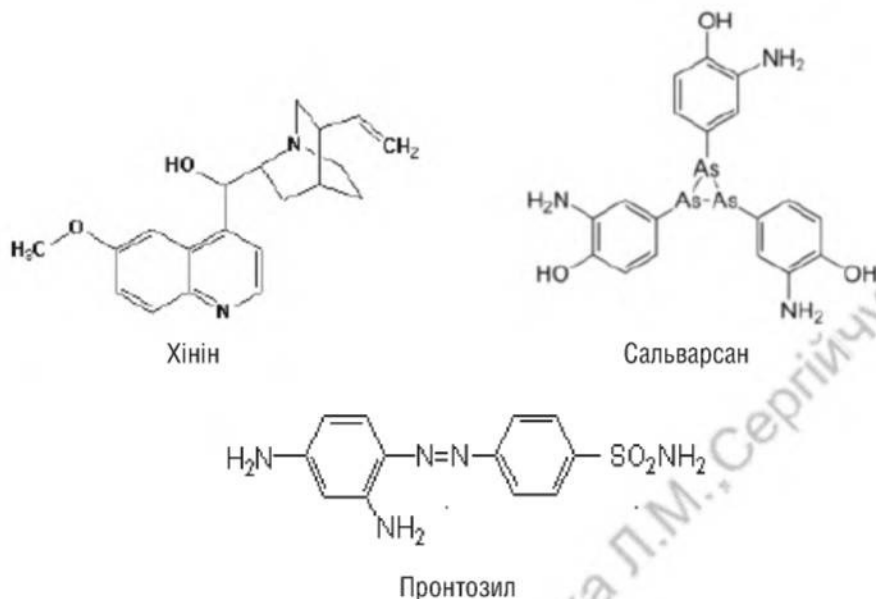
Історія створення антибіотиків бере початок з доісторичних часів. Індіанці майя використовували зелену цвіль, що виросла на зернах кукурудзи, для загоювання ран. Ліками з кори хінного дерева вони лікували малярію (рис. 14.1).



Рис. 14.1. *Cinchona officinalis*

Саме цей досвід не загубився і був використаний європейцями для сворення цинхони — першого системного лікувального засобу західної медицини. Проте проблема складних, невилкованих на той час, інфекційних хвороб (венеричні захворювання, лихоманки та ін.) стимулювала пошук нових ефективних засобів.

Успіхи в галузі хімічного синтезу дозволили не тільки одержати синтетичні аналоги природних ліків, зокрема, хініну — основи цинхони, але сприяли пошуку нових синтетичних лікувальних препаратів. Так, у 1912 році німецьким хіміком П. Ерліхом (1854–1915) був запропонований сальварсан — амінофеніларсенова кислота — перший препарат специфічної дії проти трипаносом та збудника сифілісу. Другим сучасним синтетичним хіміопрепаратом у 1935 році став прontosил, що містив амід сульфанілової кислоти. Впровадив його як засіб проти грампозитивних коків при різних інфекціях німецький бактеріолог Г. Домагк (1895–1964), за що отримав Нобелівську премію у 1939 році (рис. 14.2).



**Рис. 14.2.** Хімічна структура перших природних і синтетичних хіміопрепаратів

П. Ерліх заклав основи хіміотерапії, зокрема, створив *концепцію вибіркової дії* препаратів, сприяв розвитку *вчення про антиметаболіти* — структурні аналоги природних метаболітів клітин. На цих наукових засадах були створені кілька поколінь сучасних синтетичних хіміотерапевтичних препаратів — сульфаніламідів, нітрофуранів, імідазолів, фторхінолонів.

Інше базове *вчення про антагонізм* створило можливості для розвитку другого напрямку в хіміотерапії — одержання і застосування біосинтетичних антимікробних речовин. Спроби застосування цвільових грибів відомі ще з часів середньовіччя. Так, британські хроніки описують успішний досвід лікування ран «мохом з черепів». На сході філософ та лікар Абу-Алі-Ібн-Сіна рекомендував використовувати цвіль при гнійних ураженнях.

Проте першою науковою працею про практичне застосування антагоністичних відносин цвільових грибів та збудників інфекцій стала робота російських лікарів В. Манасєїна (1841–1901) та А. Полотебнова (1838–1908), написана у 1871 р. На жаль, вона була маловідомою, тому вивчення мікробного антагонізму стимулювали дослідження Л. Пастера (1822–1895), М. Гамалєї (1859–1949), І. Мечникова (1845–1916).

Наукове обґрунтування антагонізму цвільового гриба роду *Penicillium* проти стафілококу дав англійський мікробіолог А. Флемінг (1881–1955) у 1928 р., вказавши на можливість одержання антибактеріальної речовини, яку продукує грибок. Дослідження грибів роду *Penicillium*, розпочаті Е. Чейном (1906–1979) і Х. Флорі (1898–1968), дозволили не тільки виділити цю речовину, але й створити на її

основі перший антибіотик — пеніцилін — (1940 р.). За це відкриття О. Флемінг, Е. Чейн та Х. Флорі одержали Нобелівську премію у 1945 році.

Після цього відкриття стали відомі факти про встановлену в кінці 1930-х років американським мікробіологом З. Ваксманом (1888–1973), російським мікробіологом М. Красильниковим (1896–1973) та іншими дослідниками антибактеріальну активність бактерій роду *Streptomyces*. Завдяки цим результатам у 1943 р. З. Ваксманом був запропонований другий сучасний антибіотик — стрептоміцин, автор якого одержав Нобелівську премію у 1952 році (рис. 14.3).



Рис. 14.3. Лауреати Нобелівської премії за винайдення антибіотиків З. Ваксман та А. Флемінг

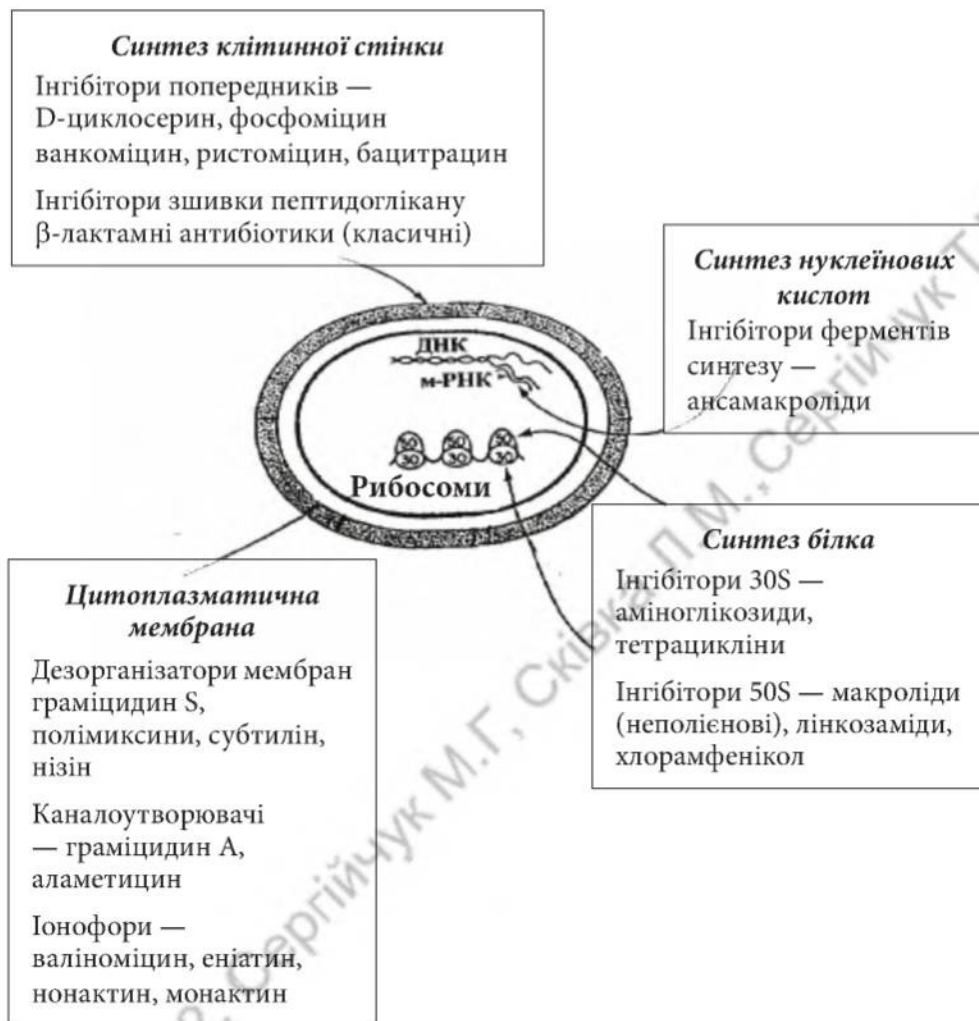
Наступні роки названо ерою антибіотиків — масштабним пошуком та одержанням антибіотиків із грибів та бактерій.

Термін «антибіотики» був запропонований З. Ваксманом у 1942 р. і означав «хімічні речовини, утворені мікроорганізмами, які здатні пригнічувати ріст і навіть руйнувати бактерії та інші мікроорганізми». В сучасних умовах уявлення про антибіотики розширили та поглибили.

Антибіотики — це хімотерапевтичні речовини, які одержані з різних організмів у процесі їх життєдіяльності і відрізняються від звичайних метаболітів специфічністю та високою активністю, а також синтетичні аналоги цих речовин, що здатні вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань — вірусів, бактерій, грибів, водоростей, простіших, гельмінтів — та (або) затримувати розвиток злоякісних пухлин.

Антибіотики класифікують за хімічною будовою та за механізмом дії (рис. 14.4, 14.5), а також за спектром дії та за біологічним походженням.





**Рис. 14.5.** Мішені дії антибактеріальних антибіотиків

Перший антибіотик пеніцилін було одержано зі штаму *Penicillium chrysogenum* (рис. 14.6). Цей антибіотик започаткував родину класичних  $\beta$ -лактамних антибіотиків.

Природні пеніциліни — це суміш 4–5 близьких за структурою та властивостями сполук, основою яких є ядро молекули пеніцилінів — 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК).

6-амінопеніциланова кислота (6-АПК) — це  $\beta$ -лактам-тіазолідинова гетеробіциклічна система, структура якої встановлена 1959 р. (рис. 14.7).

Синтез  $\beta$ -лактамних антибіотиків, зокрема, пеніцилінів, відбувається в реакціях амінокислотного обміну, як вторинних метаболітів. Аміноадипінова



Таблиця 14.1.

## Класичні β-лактаміні антибіотики

Група	Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або інше джерело одержання	Спектр дії
Пеніциліни	Бензилпеніцилін (Пен G) солі — калієва, новокаїнова та дибензил-етиленадіамінова (біцилін) оксисбензилпеніцилін (Пен X), феноксиметилпеніцилін (Пен V)	<i>Penicillium brevicompactum</i> , <i>P. nigrificans</i> , <i>P. coriophanum</i> , <i>P. turbatum</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. nidulans</i> , <i>Acetomonium</i> sp.	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>  <i>Neisseria</i> , <i>Treponema</i> (біциліни)
	Напівсинтетичні	Ампіцилін, карбеніцилін, метицилін, оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін, амоксицилін, азлоцилін, мезлоцилін, пиперацилін	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
Цефалоспорины	1	Ацетомоніум стріктіум — продуцент 7-АЦК — біосинтетичної основи цефалоспоринових антибіотиків	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , деякі <i>Shigella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i>
	2	Цефуроксим, цефалор, цефамандол, цефонцид, цефметазол, цефотіам та інші	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , деякі <i>Pseudomonas</i>
	3	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон цефодизим, цефтамет, цефменоксим та інші	Менш активні проти <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> . Більш активні проти <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , стійких до β-лактамаз

Закінчення табл. 14.1.

Група	Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або інше джерело одержання	Спектр дії
4	Цефепим, цефпиром, цефклідин, цефозопран цефхлном та інші		Більш активні проти <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , стійких до $\beta$ -лактамаз
	5		
Цефаміцини	Цефотетан, цефокситин, цефмегазол	<i>Streptomyces clavuligerus</i> , <i>S. lactamidurans</i> , <i>S. iramanii</i>	Аналогічний до спектрів дії 3 і 4 покоління цефалоспоринів

У перші роки розвитку антибіотикотерапії нагальною потребою було одержання *широкоспектрових антибіотиків*, тобто таких, що діють як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії. Це сприяло створенню напівсинтетичних похідних із біосинтетичною антибіотичною основою, яку хімічно модифікували.

Першим напівсинтетичним пеніциліном був ампіцилін. Він, як і інші напівсинтетичні пеніциліни, має широкий спектр дії, є кислотостійким, зокрема в шлунковому середовищі, на відміну від більшості природних пеніцилінів, які застосовують в ін'єкціях (табл. 14.1).

Загалом створено понад 50 тисяч напівсинтетичних пеніцилінів, з яких лише 35–40 застосовується у клінічній практиці. Найбільшою вадою як природних, так і напівсинтетичних пеніцилінів є висока алергенність.

Стратегія створення напівсинтетичних препаратів стала провідною для іншої групи класичних  $\beta$ -лактамних антибіотиків — *цефалоспоринів*. Продуцент біосинтетичної основи цефалоспорину — мікроскопічний гриб *Cephalosporium acremonium* (синонім *Acremonium strictum*) вперше був виділений у 1946 р. З огляду на дуже низьку антимікробну активність природної сполуки почали розробку напівсинтетичних препаратів.

Схема біосинтезу природних цефалоспоринів подібна до такої для пеніцилінів.

Подібність хімічної будови цефалоспоринів полягає у наявності  $\beta$ -лактамного кільця. Ядром молекули цефалоспоринів є 7-аміноцефалоспоранова кислота (7-АЦК) —  $\beta$ -лактам-тіазинова гетеробіциклічна система (рис. 14.8).



Рис. 14.8. Структура ядра молекули цефалоспоринів

Молекула біосинтетичної основи цефалоспоринів має більші можливості для модифікації, тому створено біля 60 тисяч напівсинтетичних похідних, з яких більше 100 застосовується у клініці.

В сучасних умовах половина антибіотиків, що випускаються у світі, є цефалоспоринами, тому  $\beta$ -лактами займають серед усіх антибіотиків перше місце.

Встановлена також можливість одержання цефалоспоринів не з грибів, а з бактерій роду *Streptomyces*. Це дозволило створювати аналогічні цефалоспоринам препарати, що отримали назву *цефаміцини*.

Цефалоспори́ни та цефаміци́ни — це класичні  $\beta$ -лактами, широкоспектрові, високоактивні антибіотики кількох поколінь, з низьким рівнем токсичності, прості у застосуванні (табл. 14.1).

Механізм дії класичних  $\beta$ -лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, цефаміцинів) пов'язаний з синтезом пептидоглікану. На останніх етапах синтезу пептидоглікану транспептидази каталізують утворення зшивок у незавершеному полімері. Саме ферменти з транспептидазною активністю і є мішенями для пеніциліну, тому їх називають ПЗБ (пеніцилін зв'язуючі білки, РВР (*penicillin binding protein*)). Приєднуючись до активного центру ферменту, вони забезпечують утворення неактивного пеніцилоїл-фермента, порушуючи завершення синтезу клітинної стінки. Клітинна стінка із незавершеним пептидогліканом є дефектною і не може виконувати своїх функцій, водночас активізуються автолітичні ферменти клітини, що призводить до загибелі клітини.

$\beta$ -лактами не єдині антибіотики, які здатні порушувати синтез пептидоглікану. Перші етапи його синтезу інгібують *D*-циклосерин, фосфоміцин як структурні аналоги амінокислот. Синтезовані попередники пептидоглікану безпосередньо або через носій можуть бути заблоковані пептидними антибіотиками — *ванкомицином*, *ристоміцином* або *бацитрацином* відповідно.

$\beta$ -лактамні антибіотики, як й інші інгібітори синтезу клітинної стінки прокаріот, ефективно впливають на клітини грамположитивних бактерій, у яких пептидоглікан не захищений зовнішньою мембраною. Вплив на грамнегативні бактерії залежить від структури молекули напівсинтетичних  $\beta$ -лактамів та рівня щільності зовнішньої мембрани.

Зниження ефективності застосування як природних, так і напівсинтетичних  $\beta$ -лактамних антибіотиків пов'язано, перш за все, з дією  $\beta$ -лактамаз (пеніциліназ та цефалоспориназ). Це — захисні ферменти мікроорганізмів, здатні руйнувати  $\beta$ -лактаманне кільце в структурі антибіотика.

Значним здобутком у створенні сучасних антибіотиків стали *карбапенеми* і *монобактами*. Це — *некласичні  $\beta$ -лактамні антибіотики* (табл. 14.2).

Карбапенеми мають структуру бігетероциклів за участю  $\beta$ -лактаманного кільця. Монобактами мають моноциклічну будову ядра молекули —  $\beta$ -лактаманне кільце.

Некласичність карбапенемів і монобактамів, як  $\beta$ -лактамів, пов'язана не тільки з особливостями структури, але й біологічної дії. Основним механізмом їх дії вважають інгібування  $\beta$ -лактамаз, тому вони зазвичай входять до складу потенційованих форм  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Відомий аугментин є комплексом амоксициліну та клавуланової кислоти, уназин — комплекс амоксициліну та сульбактаму натрію.

Другим після пеніциліну відомим антибіотиком став *стрептоміцин*, який також започаткував нову родину антибіотиків — *аміноглікозиди*. Стрептоміцин, одержаний у 1943 році зі *Streptomyces griseus*, — перший високо ефективний біосинтетичний протитуберкульозний засіб.

Некласичні  $\beta$ -лактамі антибіотики

Група		Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або напівсинтетична сполука
Карбапенеми	Природні	Клавуланова кислота Оліванова кислота Тіенаміцин	<i>Streptomyces clavuligerus</i> <i>S. olivaceus</i> <i>S. cattleya</i>
	Напівсинтетичні	Іміпенем	Формімідоілтіенаміцин
	Синтетичні	Сул'бактам-натрій	Натрієва сіль сульфон-пеніцилату
Монобактамі	Природні	Табтоксин Сульфазецин Нокардицин	<i>Pseudomonas tabaci</i> <i>P. acidophila</i> <i>Nocardia</i>
	Синтетичні	Азтреонам	Аміно-тиазоліл-метил-оксо-сульфо-метилпропанова кислота

З відкриттям аміноглікозидних антибіотиків стрептоміцети стали провідними продуцентами різних антибіотиків (рис. 14.9).



Рис. 14.9. Галужені клітини та колонія бактерій роду *Streptomyces*

Сучасна родина аміноглікозидів налічує більше 100 природних сполук, що синтезуються актиноміцетами та бактеріями роду *Bacillus*, а також напівсинтетичних похідних.

Молекула аміноглікозида — це основа з шестичленного карбоциклічного аміноспирту (аміноінозиту), глікозильованого одним або кількома звичайними або специфічними аміоцукрами (рис. 14.10).

Аналіз шляхів біосинтезу аміноглікозидних антибіотиків довів, що вони пов'язані з вуглеводним обміном клітин продуцентів. Основними методами обробки культуральної рідини з метою одержання препаратів аміноглікозидних антибіотиків є методи іонообмінної сорбції.

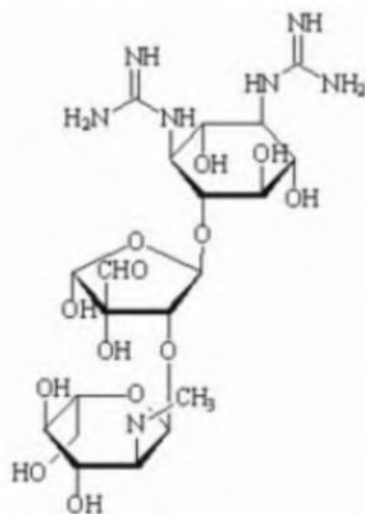


Рис. 14.10. Структура молекули стрептоміцину

Аміноглікозиди — антибіотики, які утворені різними бактеріями, мають широкий спектр дії, з особливостями впливу на окремі групи мікроорганізмів (табл. 14.3).

Таблиця 14.3.

## Особливості аміноглікозидних антибіотиків

Покоління антибіотиків	Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або напівсинтетична сполука	Спектр дії
1	Стрептоміцин Неоміцин Мономіцин Канаміцин	<i>Streptomyces griseus</i> <i>Streptomyces fradiae</i> <i>Streptomyces monomycini</i> <i>Streptomyces kanamyceticus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , бактерії родів: <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i>
2	Гентаміцин Сизоміцин Тобраміцин Бутирозини	<i>Micromonospora purpurea</i> <i>Micromonospora injoensis</i> <i>Streptomyces tenebrarius</i> <i>Bacillus circulans</i>	Грам-позитивні коки та грам-негативні бактерії, стійкі до аміноглікозидів 1 покоління та інших антибіотиків
3	Амікацин Нетилміцин	Напівсинтетичне похідне канаміцину Напівсинтетичне похідне сизоміцину	Грам-позитивні коки та грам-негативні бактерії, стійкі до аміноглікозидів 2 покоління та інших антибіотиків

Механізм дії аміноглікозидів полягає в утворенні аномального ініціаторного комплексу шляхом зв'язування з 30S-субчастиною рибосоми, що блокує початок трансляції. Можливе також інгібування аміноглікозидами термінації трансляції.

Аміноглікозидні антибіотики широко застосовуються, але тільки в ін'єкціях через низьку всмоктуваність, мають високий рівень токсичності та швидкості формування резистентності до них, тому займають лише четверте місце серед інших антибіотиків.

Друге місце за обсягами застосування посідають *макролідні неполієнові* антибіотики.

Перший макролідний неполієновий антибіотик *еритроміцин* було виділено у 1952 р. з культуральної рідини *Streptomyces erythreus* (синоним *Saccharopolyspora erytraea*). Незабаром було одержано *олеандоміцин* та інші природні неполієнові макроліди.

Особливістю структури стала наявність 14- або 16-членного лактонного кільця із залишками цукрів (рис. 14.11).

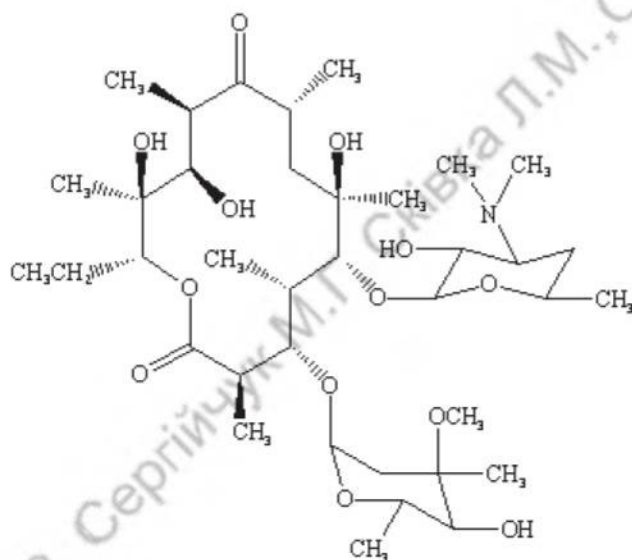


Рис. 14.11. Структура молекули еритроміцину

Синтез сполук лактонної структури відбувається в реакціях жирнокислотного обміну, за участю пропіонілу-КоА та малонілу-КоА з наступною конденсацією полікетокислот.

Отримують не тільки природні антибіотики, а й біосинтетичні основи численних напівсинтетичних похідних макролідів, що відрізняються як структурою, так і особливостями спектру дії (табл. 14.4).

Макролідні неполієнові антибіотики характеризуються низькою токсичністю, високою біодоступністю та активністю проти антибіотикорезистентних бактерій. Найбільш перспективними макролідами вважають *азаліди*, започатковані *азитроміцином* — високоактивним, пролонгованим антибіотиком.

Таблиця 14.4.

## Природні, синтетичні та напівсинтетичні макролідні антибіотики

	Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або напівсинтетична сполука	Спектр дії
14-членне лактонне кільце	Еритроміцин Олеандоміцин	<i>Saccharopolyspora erytraea</i> <i>Streptomyces antibioticus</i>	Бактерії родів <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Campylobacter</i>
	Рокситроміцин Кларитроміцин Флуритроміцин	Напівсинтетичні антибіотики	Бактерії родів <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> . Бактерії, стійкі до дії інших антибіотиків
15-членне	Азитроміцин — родина азалідів	Напівсинтетичний антибіотик — похідне еритроміцину	Бактерії родів <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> . Бактерії, стійкі до дії інших антибіотиків
16-членне лактонне кільце	Джозаміцин Мідекаміцин Спіраміцин Тилозин	<i>Streptomyces narbonensis</i> <i>Streptomyces mycarofaciens</i> <i>Streptomyces ambofaciens</i> <i>Streptomyces fradiae</i>	Бактерії родів <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>
	Рокітаміцин Міокаміцин	Напівсинтетичні антибіотики	Грампозитивні та грамнегативні бета-лактамазоутворюючі бактерії

Перспективними вважають *кетоліди*, у яких в 3 положенні лактонного кільця введено кетогрупу. Кетоліди містять карбаматний цикл, продовженням якого може бути алкіл-арильний радикал (рис. 14.12).

Першим кетолідом став телітроміцин, впроваджений у 2001–2003 роках. У порівнянні з макролідами, кетоліди впливають на збудники не бактеріостатично, а бактерицидно.

Мішень дії неполієнових макролідів та кетолідів — 50S субодиниця рибосоми. Важливими функціональними ділянками великої субчастки є пептидил-трансферазний центр (ПТС) та рибосомний тунель.

Усі макроліди утворюють «точковий» контакт, принаймні, з одним і тим же нуклеотидом A2058 центральної петлі домену V, задіяним може бути і сусідній нуклеотид A2059. Кетоліди зв'язуються ще й з нуклеотидами U 2506, U 2609 і A752 шпильки 35 домену II.

Серед інгібіторів синтезу білка відомі *лінкозаміди*. Ці антибіотики вивчаються з 1962 року, коли була встановлена продукція *лінкоміцину* штамом *Streptomyces lincolnensis*.



Продуцентами *стрептограмінів* є ґрунтові актиноміцети *Streptomyces pristinaespiralis*, *Streptomyces virginiae*, *Streptomyces mitakaensis*, *Streptomyces graminofaciens*, *Streptomyces loidensis*. Стрептограмінові антибіотики, складаються з двох різних хімічних компонентів: один — типу полікетидів (стрептограміни типу А, наприклад прістінаміцин ІІ А / вірджиніаміцин М), другий — типу депсипептидів (стрептограміни типу В, наприклад прістінаміцин І А / вірджиніаміцин S) (рис. 14.14).

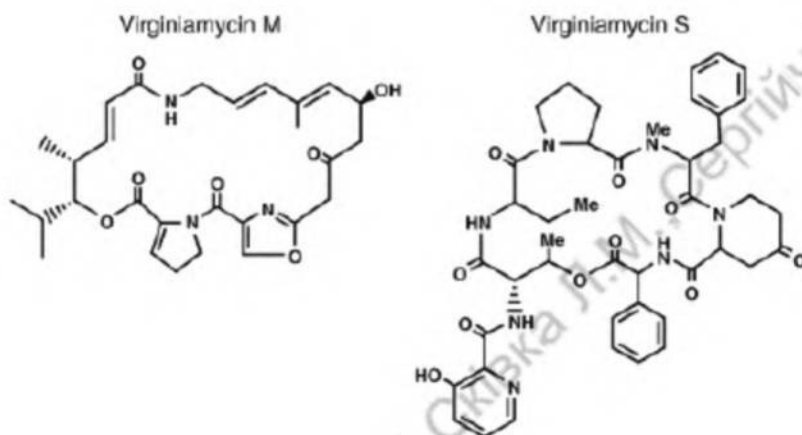


Рис. 14.14. Структура молекул стрептограмінів

Синтез водорозчинних напівсинтетичних похідних прістінаміцину дозволив розробити ін'єкційні форми — **хінупрістін (тип В)** / **дальфопрістін (тип А)** і пероральні препарати.

Стрептограміни застосовують при бактерієміях, викликаних ванкоміцин-резистентними *Enterococcus faecium*, ускладнених інфекціях шкіри, зумовлених метицилін-резистентними стафілококами або *Streptococcus pyogenes*, інфекціях крові, пов'язаних із застосуванням катетерів.

Стрептограміни є блокаторами пептидил-трансферазного центру та рибосомного тунелю на 50S субодиниці рибосоми.

Антибіотики МКЛS групи (макроліди-кетоліди-лінкозаміди-стрептограміни) мають найширше застосування в сучасній хіміотерапії.

Поширеними у лікувальній практиці були **тетрациклінові** антибіотики. Вони конкурували за частотою застосування з макролідними антибіотиками.

Перший тетрациклін було одержано у 1948 році з культуральної рідини *Streptomyces aureofaciens*. Цей антибіотик являв собою хлортетрациклін і був названий **ауреоміцином**. В сучасних умовах відомо більше 30 біосинтетичних тетрациклінів.

Молекула тетрациклінів складається з одного ароматичного і трьох гідроароматичних кілець (рис. 14.15).

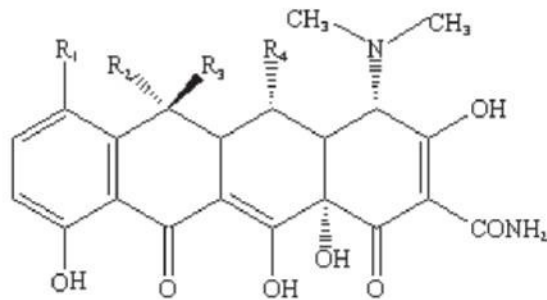


Рис. 14.15. Структура молекули тетрациклінів

Біосинтез тетрациклінів відбувається за схемою утворення полікетидів за участю малонілу-CoA та малонамоїлу-CoA з подальшим декарбоксилюванням, метилюванням та циклізацією.

На відміну від інших антибіотиків пошук напівсинтетичних тетрациклінів виявився менш плідним. Проте одержані похідні вже набули досвід широкого застосування (табл. 14.5).

Таблиця 14.5.

#### Природні та напівсинтетичні тетрацикліни

Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти або напівсинтетична сполука	Спектр дії
Хлортетрациклін	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Brucella</i> ,
Тетрациклін	<i>Streptomyces viridifaciens</i> або з <i>Streptomyces aureofaciens</i> в дехлорованому середовищі	<i>Leptospira</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Chlamidia</i>
Окситетрациклін Бромтетрациклін Деметилхлортетрациклін Деметилтетрациклін	<i>Streptomyces rimosus</i>  <i>Streptomyces aureofaciens</i> в середовищі з бромом <i>Streptomyces aureofaciens</i> з порушенням переносу метильних груп	Protozoa: <i>Hexamita</i> , <i>Trichomonas</i>
Метациклін Міноциклін Доксициклін	Напівсинтетичні похідні тетрацикліну Напівсинтетичне похідне окситетрацикліну	Подібний до спектру дії біосинтетичних тетрациклінів

Механізм дії тетрациклінових антибіотиків полягає в пригніченні функції як 30S-субчасток, так і 40S-субчасток рибосом шляхом інгібування зв'язування аміноацил-tРНК з ділянкою аміноацильного центру рибосоми.

Тетрацикліни є бактеріостатичними антибіотиками широкого спектру дії. Висока токсичність, розвиток резистентності мікроорганізмів до цих препаратів, створення ефективних та безпечних антибіотиків інших груп звужує показання для призначення тетрациклінів. Напівсинтетичні антибіотики цієї родини мають покращені фармакокінетичні властивості та активність проти бактерій, стійких до дії природних тетрациклінових антибіотиків.

Серед антибіотиків-інгібіторів синтезу білка значний досвід застосування мають також *амфеніколи* (*ароматичні антибіотики*), представниками яких є *хлорамфенікол* та *левоміцетин*.

Хлорамфенікол, виділений з культуральної рідини актиноміцета *Streptomyces venezuela*, дослідженого ще у 1947 році, став першим високоефективним засобом проти рикетсій. За будовою хлорамфенікол є нітрофеніл-дихлор-ацетиламіно-пропандіолом (рис. 14.16).

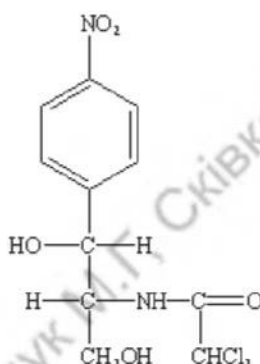


Рис. 14.16. Структура молекули хлорамфеніколу

Біосинтез цього антибіотика пов'язаний з біосинтезом ароматичних амінокислот.

Після встановлення структури з 1950 року був налагоджений випуск синтетичного аналога хлорамфенікола — *левоміцетина*. Левоміцетин є D-трео-формою в рацемічному препараті *синтоміцин*. Шляхом хімічної модифікації було одержано похідне хлорамфеніколу — *тіамфенікол* (тіоциметин).

Через відносну простоту будови амфеніколи одержують у промислових масштабах повним хімічним синтезом.

Хлорамфенікол (левоміцетин) має широкий спектр активності. Бактерицидно він діє на бактерії роду *Haemophilus*, *Neisseria*, *Streptococcus*, бактериостатично діє на бактерії роду *Shigella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamidia*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, часто такі, що стійкі до інших антибіотиків.

Серед ускладнень під час застосування амфеніколів головним є пригнічення кровотворення, однак використання тіамфеніколу дозволяє уникнути анемічних

станів. Формування резистентності мікроорганізмів до цих антибіотиків є ще однією проблемою їх застосування.

Механізм дії цих антибіотиків полягає в інгібуванні 50S-субчастки рибосоми шляхом блокування ділянки пептидилтрансферази, що каталізує подовження пептидного ланцюга під час синтезу білка.

Представники споріднених родин антибіотиків можуть також впливати на різні організми. Зокрема, макролідні неполієнові антибіотики відомі як інгібітори білкового синтезу бактерій, в той час як полієнові макроліди є інгібіторами функцій мембран грибів.

Полієни в структурі лактонного кільця мають від 3 до 8 подвійних зв'язків. За кількістю цих зв'язків розрізняють триєни, пентаєни, гексаєни, гептаєни. В будові молекули розрізняють гідрофільну, що несе гидроксильні групи, та гідрофобну частину (рис. 14.17).

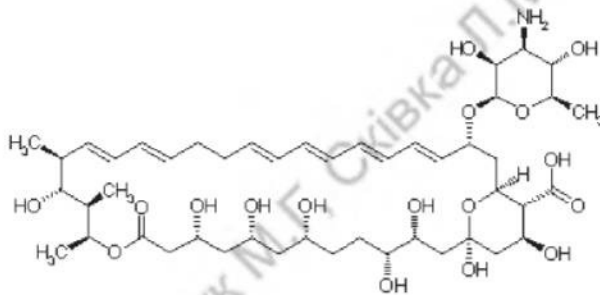


Рис. 14.17. Структура молекули ністатину

Продукти полієнових антибіотиків відомі з 1950 року, коли з культуральної рідини *Streptomyces noursei* було виділено *ністатин*. У 1955 році було отримано *амфотерицин* з культуральної рідини *Streptomyces nodosus*. Амфотерицин В визнано золотим стандартом спектру та рівня активності антифунгальних засобів.

Найбільш відомими є гексаєн ністатин, гептаєни — леворин, амфотерицин, мікогептин (табл. 14.6).

Механізм дії полієнових антибіотиків полягає в утворенні каналів в структурі мембран грибів. Гідрофобні ділянки молекул антибіотиків утворюють комплекси з ергостерином мембрани, в той час як гідрофільні ділянки молекул антибіотиків орієнтовані в отвір каналу. Такі канали порушують функції мембрани грибів, зменшуючи її вибірковість та збільшуючи проникність.

Полієни здатні утворювати комплекси як з ергостерином, так із холестериним, що є причиною значної побічної дії цих антибіотиків. Побічна дія стримує їх широке застосування в клініці грибкових уражень і сприяє пошуку ефективних і більш безпечних засобів.

Таблиця 14.6.

## Полієнові антибіотики

Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти	Спектр дії
Ністатин	<i>Streptomyces noursei</i>	Гриби роду <i>Candida</i> , <i>Torulopsis</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i>
Амфотерицин	<i>Streptomyces nodosus</i>	
Леворин	<i>Streptomyces levoris</i>	
Мікогептин	<i>Streptoverticillium mycoheptinimum</i>	

Висока токсичність характерна також для інших мембраноактивних антибактеріальних антибіотиків — *пептидів*. З цієї причини їх обмежено застосовують в медицині, проте в наукових дослідженнях ними послуговуються при вивченні транспорту через мембрани.

Створенню каналів в мембранах бактерій може сприяти лінійний пептидний антибіотик *граміцидин А*, який синтезується бактеріями *Brevibacillus brevis*, або аламетицин з грибів *Trichoderma viride*. Депсипептидні антибіотики, які складаються з амінокислот та оксикислот, в неполярних середовищах утворюють структуру замкнутого ланцюга — «іонну пастку», розмір порожнини якої відповідає розміру відповідного іону, що забезпечує селективність дії антибіотика. Ці антибіотики за механізмом дії є *іонофорами* — транспортувальниками іонів. Зовнішня сфера антибіотика гідрофобна, що дозволяє долати ліпідний шар мембрани. До таких антибіотиків належать *валіномицин*, *еніатини*, *нонактин*, *монактин* тощо. Їх продуцентами є бактерії роду *Streptomyces* та гриби роду *Fusarium*.

Більшість пептидних антибіотиків мають циклічну будову і є *дезорганізаторами* мембран (табл. 14.7).

Таблиця 14.7.

## Циклопептидні антибіотики

Антибіотики	Мікроорганізми-продуценти	Спектр дії
Граміцидин S	<i>Brevibacillus brevis</i>	Бактерії роду <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i>
Поліміксин	<i>Paenibacillus polymyxa</i>	Бактерії роду <i>Haemophilus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i>
Субтилін	<i>Bacillus subtilis</i>	Бактерії роду <i>Corynebacterium</i> , <i>Mycobacterium</i>
Нізін	<i>Lactococcus lactis</i>	Бактерії роду <i>Bacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Clostridium</i>

Механізм дії цих антибіотиків полягає в утворенні комплексів з фосфоліпідами, що змінює катіонну проникність мембрани.



## Нуклеотропні антибіотики

Антибіотики	Клас сполук	Мікроорганізми-продуценти
Актиноміцин D	Хромопептиди	<i>Streptomyces antibioticus</i> <i>Streptomyces parvullus</i>
Хромоміцин Олівоміцин Мітраміцин	Похідні аурелової кислоти	<i>Streptomyces griseus</i> <i>Streptomyces olivoreticuli</i> <i>Streptomyces griseoolivaceus</i>
Адріаміцин Карміноміцин Рубоміцин	Антрацикліни (антрахінони)	<i>Streptomyces peusetins</i> <i>Actinomadura carminata</i> <i>Streptomyces coeruleorubidus</i>
Мітоміцин С	Азиридины (мітозани)	<i>Streptomyces caespitosus</i>
Блеоміцин Блеоміцетин	Глікопептиди	<i>Streptomyces verticillus</i> <i>Streptoverticillium griseocarneum</i>
Стрептонигрин Брунеоміцин	Похідні піколінової кислоти	<i>Streptomyces floeculus</i> <i>Streptomyces albus</i> var. <i>bruneomycini</i>

Класичним інтеркалятором є *актиноміцин D*. В молекулі актиноміцину міститься хромофорна феноксазинова група та два пептидних лактони, які складаються з 5 білкових та небілкових амінокислот (рис. 14.19).

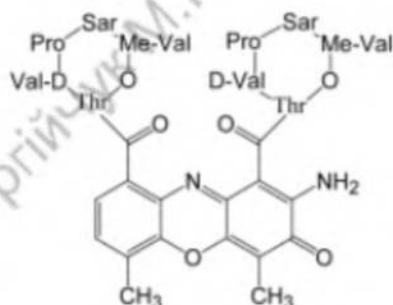


Рис. 14.19. Структура молекули актиноміцину D

При взаємодії з ДНК хромофорна група актиноміцину локалізується між парами основ, водночас пептидні ділянки молекули антибіотика стабілізують цей комплекс шляхом утворення водневих зв'язків з ланцюгами ДНК. У такий спосіб актиноміцини пригнічують ДНК-залежний синтез нуклеїнових кислот.

Окрім безпосереднього взаємодії з ДНК пригнічення синтезу може відбуватися шляхом впливу на ферменти, що його забезпечують. Так, антрацикліни та глікопептиди здатні інгібувати топоізомерази пухлинних клітин.

Ансамакролідні антибіотики є інгібіторами ДНК-залежної РНК-полімерази бактерій, що порушує синтез матричної РНК.

Утворення ансамакролідних сполук відоме у рослин, але найбільш ефективно воно у бактерій роду *Srteptomycetes* та *Nocardia*, які продукують антибіотики рифаміцини.

Особливістю будови цих антибіотиків є наявність аліфатичного лактамного ланцюга, який зв'язаний з нафталіновим або бензолним кільцем (рис. 14.20).

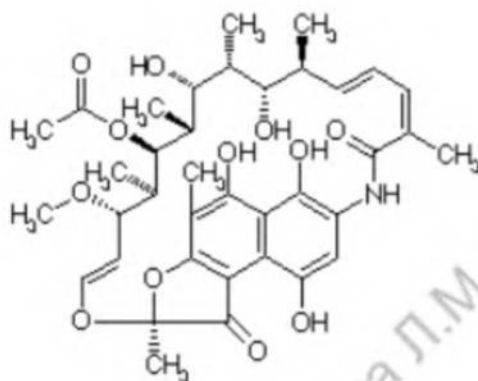


Рис. 14.20. Структура молекули рифаміцину

Синтез рифаміцинів подібний до синтезу макролідних антибіотиків. На основі біосинтетичних рифаміцинів шляхом хімічної модифікації створено напівсинтетичні похідні — анзаміцин, рифамід, рифампіцин. Це широкоспектрові антибіотики, що виявляють активність проти бактерій роду *Mycobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Legionella*.

Рифампіцин широко застосовується як протитуберкульозний засіб, а також проти збудників, стійких до інших антибіотиків.

Високоєфективними є також синтетичні хімотерапевтичні препарати групи фторхінолонів, що є похідними хіноліну. Фторхінолони мають широкий спектр бактерицидної дії, здатність впливати на внутрішньоклітинні бактерії і є такими, що набули стійкості до антибіотиків інших класів. За рівнем активності фторхінолони співставні з цефалоспоринами та антибіотиками МКЛС групи.

Мішені дії фторхінолонів — амінокислоти «хінолонових кишень» — ділянок топоізомераз II (ДНК-гіраз) і топоізомераз IV, що складаються з 2 субодиниць кожна.

Значний перелік антибіотичних речовин різних класів та різного спрямування свідчить про створення потужного арсеналу засобів, спрямованих, перш за все, на лікування інфекційних хвороб та онкологічних захворювань. Можливості мікроорганізмів як продуцентів антибіотиків дозволили створити біотехнологічну галузь одержання препаратів для хімотерапії. Завдяки своїй специфічній вибірковій дії антибіотики стали незамінними інструментами в академічних дослідженнях.

Широке використання антибіотиків протягом десятиліть дозволило не тільки досягти значних успіхів у подоланні інфекцій, але й створило багато проблем. Окрім побічної дії антибіотиків (алергій, дисбіозу, нефро-, гепато-, ототоксичності тощо), проблемою їх застосування стало формування резистентності до них клітин мікроорганізмів та пухлинних клітин.

*Антибіотикорезистентність* — це здатність протистояти дії антибіотиків.

*Природну резистентність* оцінюють як таку, що пов'язана з відсутністю мішені або особливостями будови клітинної стінки. Одним з прикладів її є відсутність мішені для  $\beta$ -лактамів у мікоплазм. Другим прикладом може бути резистентність *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides* до ванкоміцину через особливість кінцевого дипептиду D-Ala-D-лактаг у складі пентапептиду мономера пептидоглікану. З неможливістю досягти в організмі необхідної пригнічуючої концентрації пов'язують *природну клінічну резистентність*. Так, ентерококи мають мішень для дії цефалоспоринів, але пригнічуються тільки концентраціями 200 мкг/мл і більше.

*Набуту резистентність* пов'язують з генетичною пластичністю мікроорганізмів і набуттям пристосувань до ще нездійснених взаємодій — преадаптацій або з переносом генів стійкості в природних популяціях мікроорганізмів. *Набута клінічна резистентність* є прямим наслідком впливу на мікроорганізми лікувальних препаратів і пристосуванням до них, особливо за умови субінгібуючих концентрацій, нераціональних підходів до лікування.

Умовами виникнення резистентних форм є гетерогенність природних популяцій мікроорганізмів та пухлинних клітин, в яких співіснують чутливі і стійкі до антибіотиків клітини, та мутаційно-селекційний процес. Групи або кластери генів, що кодують механізми стійкості до антибіотиків, оцінюють як *резистоми*, що можуть мати глобальне значення. Складові частини резистомів з природних еконіш можуть переноситися до клітин патогенів, або навпаки, здатні сформувати небезпечний рівень стійкості за умови селективного тиску.

Основні механізми формування резистентності розподіляють на чотири рівні.

*На рівні захисних ферментів* мікроорганізми інактивують молекули антибіотиків ще до досягнення ними мішені. Серед захисних ферментів відомі  $\beta$ -лактамази, хлорамфенікол-гідролази, макролід-естерази, макролід-трансферази, аміноглікозид-трансферази, лінкозамін-трансферази. Одні ферменти руйнують структуру антибіотика, зокрема  $\beta$ -лактамази, інші — лише модифікують (рис. 14.21).

Нині налічується більше 2000 форм  $\beta$ -лактамаз, що кодуються різними *bla*-генами. Генами *aac*, *ant*, *aph* кодується резистентність до аміноглікозидів, генами *mgt*, *ere* кодується резистентність до неполієнових макролідів.

*На рівні мішені* у резистентних до макролідів бактерій змінена конформація пептидилтрансферазного центру — завдяки метилуванню в 23 S рРНК одного із залишків аденіну специфічною метилазою, яка кодується *erm*-геном.

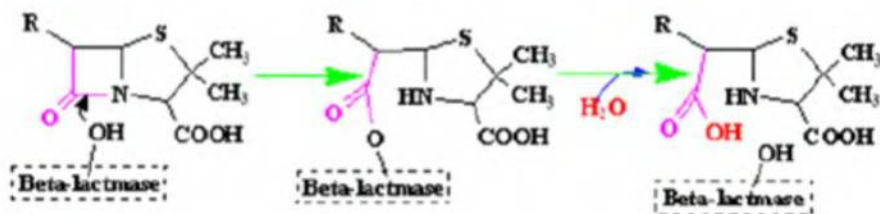


Рис. 14.21. Гідроліз β-лактаму антибіотика β-лактамазою

При формуванні резистентності до фторхінолонів відбуваються заміни амінокислот «хінолонових кишень» — ділянок топоізомераз II (ДНК-гіраз) у грамнегативних мікроорганізмів і топоізомераз IV у грампозитивних мікроорганізмів.

При формуванні резистентності до β-лактамів у метицилінстійких стафілококів або стрептококів в клітинах експресується *mecA*-ген і синтезується транспептидаза 2a (PBP 2A), яка здатна замінити функції усіх інших транспептидаз (пеніциліназ зв'язуючих білків) і при цьому бути нечутливою до антибіотиків. Тип такої стійкості означено як MRSA.

При ванкоміцинрезистентності ентерококів (VRE) відбувається експресія *van*-генів, що зумовлює зміну в пептидоглікановій мішені — пентапептиду на депептид з кінцевим залишком D-лактату замість кінцевого D-аланіну. Це унеможливує впізнавання мішені антибіотиком.

Стрімке поширення епідемічних клонів MRSA та VRE набуває масштабів панрезистентності ((PDR) *pan-drug-resistant*). Найнебезпечнішою вважають полірезистентність до протитуберкульозних препаратів мікобактерій (MDRTB). Актуальними стають типи резистентності грамнегативних бактерій до карбапенемів, передусім до іміпенемів (IRPA) (табл. 14.9).

Таблиця 14.9.

### Сучасні феномени антибіотикорезистентності бактерій

Маркер резистентності	Мікроорганізми
ESb	Бактерії, що утворюють β-лактамази розширеного спектру
MRSA	Метицилінрезистентні <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Ванкоміцинрезистентні <i>Enterococcus</i>
MDRTB	Полірезистентні туберкульозні бактерії
IRPA	Іміпенемрезистентні <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MS <sub>B</sub>	Бактерії, стійкі до до макролідів та стрептограмінів типу B

На рівні транспортних систем резистентність формується завдяки активному викиду антибіотика з клітини. Це явище отримало назву ефлюкс (*efflux*). Цей механізм резистентності пояснюється значним підвищенням в ЦПМ кількості

специфічних білків — помп (*pumps*). Молекулярна організація та компонентний склад помп грамположитивних і грамнегативних бактерій розрізняються. У грамположитивних бактерій ефлюксні помпи однокомпонентні, у грамнегативних бактерій трикомпонентні помпи (рис. 14.22).

Найбільш ефективним механізмом резистентності є ефлюкс тетрациклінів різними мікроорганізмами, бо у них розрізняють щонайменше 5 груп ефлюксних генів *tet*.

Більшість антибіотиків попадає під вплив ефлюксних білків ABC-родини (ATP-binding cassette superfamily), що має 2 підродини — MDR (Multiple Drug Resistance), MRP (Multiple Resistance Protein), а також під вплив менших ефлюксних систем MATE (multidrug and toxic compound extrusion family), SMR (small multidrug resistance family), MFS (major facilitator superfamily) (рис. 14.22).

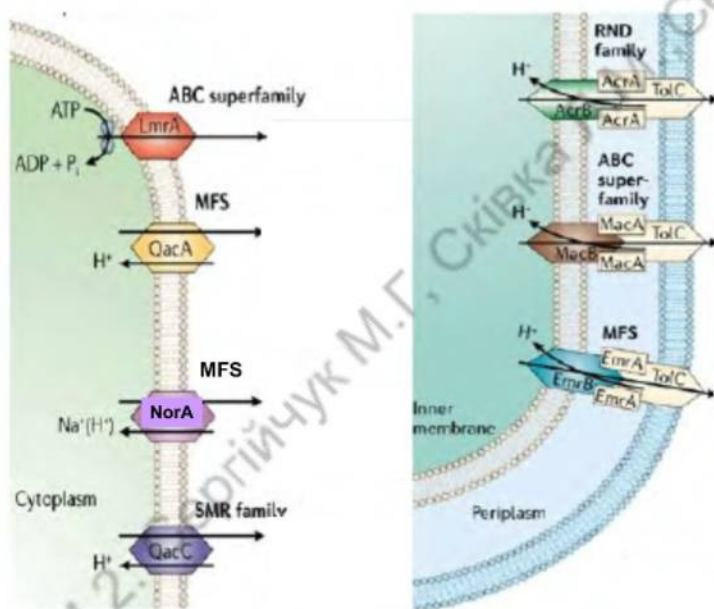


Рис. 14.22. Ефлюксні системи грамположитивних та грамнегативних бактерій

На рівні змін оболонкових структур клітини резистентність до антибіотиків пов'язана з ущільненням поринових каналів зовнішньої мембрани або утворенням додаткових захисних шарів полімерів.

Усі механізми резистентності до антибіотиків кодується як хромосомними, так і, переважно, плазмідними генами. Плазмідні гени резистентності відомі як R-фактори. Формування резистентності забезпечують й інші мігруючі елементи — транспозони та IS-фрагменти. Усі вони можуть мігрувати між клітинами різних видів та родів грамнегативних бактерій шляхом кон'югації та у грамположитивних бактерій — шляхом трансдукції, що зумовлює більш повільний перенос.

*Мультирезистентність* — це одночасна стійкість до кількох антибіотиків, що належать до різних родин.

*Перехресна резистентність* — набуття стійкості до одного антибіотика, що сприяє резистентності до інших антибіотиків цієї родини.

Шляхи уповільнення росту резистентності до антибіотиків такі:

1. Виключення антибіотиків як профілактичних засобів.
2. Виключення з практики багаторазового використання одних і тих самих антибіотиків з поверненням до старих препаратів через 10–15 років.
3. Зміни терапевтичних схем, збільшення лікувальних доз антибіотика безпосередньо в огнищі запального процесу, скорочення терміну застосування за рахунок пролонгованих препаративних форм.
4. Створення баз даних та систем контролю поширення резистентних штамів мікроорганізмів.

Практичні заходи з подолання резистентності полягають у створенні потенційованих форм та модифікації антибіотиків, що мають досвід ефективного застосування, а також нових антибіотиків, що діють на нові мішені (табл. 14.10).

Таблиця 14.10.

### Шляхи подолання резистентності

Тип механізму резистентності		Засіб модифікації або інгібування	Препарати
На рівні мішені	Модифікована мішень	Створення похідних, що впізнають модифіковану мішень: 50S субчастку рибосом; транспептидазу РВР 2А; ДНК-топоізомерази	Гліцилцикліни  Нові карбапенеми Нові фторхінолони
	Ферменти, що модифікують мішень	Створення інгібіторів метилази 23S рРНК	Потенційовані форми макролідних антибіотиків
Нові мішені		Створення інгібіторів тРНК-синтетази	Мупіроцин
		Створення інгібіторів Mup-лігаз для синтезу УДФ-ацетил-мураміл-пентапептиду	
		Створення інгібіторів адгезинів бактерій	
		Створення інгібіторів RAP <i>S. aureus</i> — білка-індуктора транскрипції гену RNAIII, що кодує фактори вірулентності	

Тип механізму резистентності		Засіб модифікації або інгібування	Препарати
		Створення інгібіторів глутамінсинтетази, яку позаклітинно синтезують тільки патогенні <i>Mycobacterium</i>	L-метіонін-S-сульфоксим
		Створення Fab-інгібіторів, NADH-залежних енол редуказ	
		Створення інгібіторів двохкомпонентних сигнальних систем (гистидинпротеїнази)	RWJ-49815 проти MRSA та Van R Enterococcus
На рівні транспортних систем	Ефлюкс молекули антибіотика	Створення гліциламідних похідних, яких не впізнають білки ефлюксу	Гліцилцикліни
		Створення невідповідних субстратів для систем транспорту	Хінолони
	Білки ефлюксу	Інгібування білків ефлюксу <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Потенційовані форми фторхінолонів
		Інгібування білків ефлюксу тетрациклінів	13-циклопентил-5-гідрокситетрациклін
	Інгібування білків ефлюксу фторхінолонів у грампозитивних бактерій	Резерпин	
На рівні захисних ферментів	Дія ферментів-інактиваторів	Створення похідних стійких до: бета-лактамаз; аміноглікозидфосфотрансфераз; аміноглікозидаденілілтрансфераз	Ізоксазоліпеніциліни; Карбапенеми Дезоксиканаміцин (аналог тобраміцину); Дідезоксиканаміцин (дибекацин) 1-N-ацильовані, алкільовані, галогенізовані аміноглікозидні похідні
	Структура ферментів-інактиваторів	Введення до складу препаратів інгібіторів інактивуючих ферментів: клавуланової кислоти сульбактаму; тазобактаму	В комбінації з амоксициліном — <i>аугментин</i> ; з тикарциліном — <i>тиментин</i> ; з ампіциліном — <i>уназин</i> ; з піпепрациліном — <i>тазоцин (зосин)</i>

Потенційовані форми  $\beta$ -лактамних антибіотиків, створені шляхом введення до складу препаратів *інгібіторів  $\beta$ -лактамаз* — карбапенемів та монобактамів — суттєво вплинули на рівень ефективності антибіотикотерапії  $\beta$ -лактамами. Створені також інгібітори метилази 23S рРНК. Вони входять до складу потенційованих форм макролідних антибіотиків.

Створення похідних, стійких до  $\beta$ -лактамаз, запровадило нові пеніциліни — *ізоксазолілпеніциліни*. *Дибекацин* (бідезоксиканаміцин) — похідне, стійке до аміноглікозидфосфотрансфераз.

Прикладом створення похідних, що впізнають модифіковану мішень, можуть бути *гліцилцикліни* (напівсинтетичні тетрацикліни).

Інгібування ферментів ефлюксу тетрациклінів здійснюють *13-цикло-пентил-5-гідрокситетрациклін*.

Пошук та створення нових антибіотиків продовжує залишатися актуальним завданням хіміотерапії. Для його успішного вирішення традиційних схем скринінгу недостатньо. Сучасний напрямок пошуку базується на досягненнях *геноміки*. Пошукова робота починається не з виявлення антибіотиків як речовин-інгібіторів, а з їх мішеней. Гени та продукти їх експресії, що характерні для бактерій, але відсутні в еукаріотів, є потенційними мішенями майбутніх поколінь антимікробних препаратів.

## 14.2. Вакцинопрофілактика інфекційних захворювань

Вся історія розвитку людства пронизана боротьбою з інфекційними хворобами, які й дотепер входять у перелік основних причин смертності. Історія людства має багато прикладів зрушення населення після віспи, холери, тифу, дизентерії, кору, чуми, грипу. В пошуках засобів боротьби з інфекційними хворобами люди випробовували різне — від заговорів до використання дезінфікуючих засобів та карантинних заходів, але тільки з появою вакцин розпочалась нова ера боротьби з інфекціями. Термін «вакцина» походить від французького слова «*vacca*» — корова. Термін ввів Луї Пастер на честь англійського лікаря Едварда Дженнера, якого, безсумнівно, вважають піонером у розробці техніки вакцинопрофілактики.

Сучасна медична практика має потужні засоби профілактики інфекцій завдяки розробці і впровадженню вакцинних препаратів. До складу вакцинного препарату входять мікроорганізми або їхні компоненти, що при введенні в організм здатні активувати імунну систему з подальшим формуванням специфічної поствакцинальної стійкості організму до інфекційних захворювань, спричинених цими мікроорганізмами. Успішність вакцинопрофілактики визначається особливостями функціонування адаптивної імунної системи організму і базується на феномені імунної пам'яті: первинний контакт з патогеном активує специфічні клітини-лімфоцити, які проліферують і утворюють клітини ефектори і клітини пам'яті. При вторинному проникненні патогену клітини пам'яті активуються

швидко і ефективною імунної відповіді значно зростає. Вакцина, по суті, моделює первинний контакт з патогеном, але без розвитку гострої інфекції. Завдяки вакцинації імунна система організму запам'ятовує відповідний патоген і при зустрічі швидко відповідає на вторгнення, долаючи небезпеку. Після вакцинації формується поствакцинальний імунітет, який забезпечує стійкість організму до інфекції. Поствакцинальний імунітет в основі має активацію гуморальної або клітинної ланки імунної відповіді. Гуморальна ланка імунітету відповідає за продукцію специфічних імуноглобулінів — антитіл до відповідних вакцинних антигенів. Клітинна ланка імунітету забезпечується активацією специфічних до антигенів вакцини ефекторних і регуляторних Т-лімфоцитів.

Вакцини дозволили людству досягнути значних успіхів у боротьбі з інфекціями. Значно зменшилась захворюваність на поліомієліт, дифтерію, кашлюк, епідемічний паротит, вірусний гепатит В та багато інших небезпечних інфекційних захворювань. У світі повністю ліквідована натуральна віспа — хвороба, котра щорічно забирала життя мільйонів людей.

Із давніх людських хвороб віспа була однією з найнебезпечніших і широко розповсюджених. Вона не тільки вбивала багато людей, але і спотворювала переживаючих, залишаючи рубці на шкірі. У стародавніх записках китайських і арабських лікарів згадується про навмисне зараження здорових людей матеріалом, який отримували з везикул хворого. В античному Китаї існувала наступна практика профілактики захворювання чорною віспою: здоровим дітям в ніс вдувати через срібну трубочку порошок, отриманий з потовчених сухих кірочок з віспяних ранок хворих людей. Даний метод щеплення висушеним інфекційним матеріалом віспи здорових людей отримав назву варіоляції (рис. 14.23).



Рис. 14.23. Практика варіоляції

У західному світі варіоляція була введена лише в XVIII столітті. Не дивлячись на те, що варіоляція не завжди була безпечною, в 2–3 % випадків від

щеплень віспи вмирали, але в разі епідемії віспи смертність становила 20–30%. За збереженими документами, в Константинополі почали прищеплювати віспу з 1701 року. В 1720 році жінка британського посла в Туреччині леді Монтегю, побачивши успішність варіоляції, спробувала цю практику на власних дітях. Леді Монтегю переконливо довела успішність варіоляції королівській сім'ї, після чого в Лондоні у 1746 році відкрили спеціальний шпиталь, де щеплювали проти віспи всіх бажаючих. У середині XVIII століття варіоляція була впроваджена не тільки в Англії, а й у Європі для забезпечення стійкості населення щодо віспи.

Важливим внеском у розвиток боротьби з віспою досяг англійський сільський лікар Едвард Дженнер (1749–1823). Він помітив, що доярки корів, які уражувались на коров'ячу віспу, не хворіли на людську віспу. 14 травня 1796 року Едвард Дженнер вніс восьмирічному хлопчику у надрізи на шкірі руки рідину з пухирців, що були на руках жінок, які доїли корів і інфікувались коров'ячою віспою (рис. 14.24). Через декілька днів у хлопчика підвищилась температура, почалася лихоманка і на руці сформувались виразки, які поступово підсохли, залишивши невеликі рубці. Хлопчик повністю одужав. Через місяць Дженнер заразив щепленого хлопчика тим самим способом, але замість коров'ячої віспи використав рідину від хворої натуральною віспою людини. Дженнер був впевнений, що хлопчик не захворіє і не загине. Саме він вперше довів, що зараження людини легкою формою подібної хвороби (коров'яча віспа) може забезпечити захист від небезпечної натуральної віспи. За результатами спостережень і численних дослідів Дженнер у 1798 році опублікував новий метод щеплення проти віспи. Він назвав процес введення інфекційного матеріалу коров'ячої віспи для формування захисної реакції організму проти віспи у людей без ризику важкого перебігу інфекції вакцинацією.



Рис. 14.24. Едвард Дженнер робить щеплення дитині

В 1979 році Світова Організація охорони Здоров'я оголосила, що віспа завдяки вакцинації повністю елімінована у цілому світі.

Майже сто років після успішного застосування щеплення проти віспи вакцинологія не зробила значного поступу. До відкриття інфекційних збудників і розробки методичних підходів у культивуванні мікробних культур це було важко зробити. Першим науковцем, який поставив вакцинологію на науковий рівень, був французький хімік Луї Пастер (1822–1825). Він розробив успішні методи ізоляції і культивування різних мікроорганізмів, знайшов способи зменшення вірулентності патогенних бактерій. Працюючи із курячою холерою, Пастер визначив, що «старі» культури бактерій не спричиняють хворобу, але при введенні їх курці роблять її резистентною до вірулентних бактерій холери. Подібне відкриття Пастер зробив і з бактеріями сибірки. Ріст бактерій при 42 °С зменшував їх вірулентність. На базі цих дослідів Пастер встановив, що фізичні фактори і довготривала інкубація бактерій спричиняють атенуацію (зменшення вірулентності). Це явище робить патогенні бактерії придатними в подальшому для виготовлення вакцин. Найвідомішим досягненням Пастера був розроблений ним метод щеплення проти сказу. Пастер виготовив успішну вакцину проти сказу із висушеного спинного мозку кролів. У 1885 році він вводив цю вакцину Джозефу Майстеру, хлопчику, якого покусав скажений собака за два дні до вакцинації. Хлопчик не захворів, як і не захворіли 350 інших людей, які були заражені протягом року і вакциновані.

Хоча досліди Пастера були надзвичайними, однак на той період часу нічого не було ще відомо про імунні механізми, що забезпечують формування стійкості до інфекцій. За уявленнями Пастера, мікроорганізми, що містяться у вакцині, просто вичерпують поживні речовини в організмі вакцинованого, які необхідні для росту патогенних мікроорганізмів. Ця теорія не в змозі була пояснити специфічність щодо збудника імунних механізмів. Лише наприкінці XIX століття були отримані нові дані про механізми імунної відповіді при інфекції. У 1890 році Еміль фон Берінг (1854–1917) довів, що імунітет до дифтерії і правцю полягає у наявності специфічних гуморальних факторів сироватки — антитіл, які нейтралізують токсини бактерій.

Розробка нових вакцин швидко почала розвиватися на початку XX століття, коли були відпрацьовані методи атенуації культур мікроорганізмів, що виключало ризик розвитку хвороби, а також були відкриті методи обробки бактеріальних токсинів, що нейтралізували їх токсичні властивості. З того часу було розроблено щонайменше 100 різноманітних вакцин, які захищають від понад сорока різних інфекцій, що викликані бактеріями, вірусами та найпростішими (табл. 14.11).

Розроблення класичних вакцин розпочалось на початку XX ст. двома способами. Перший — отриманням атенуованих мікроорганізмів зі зниженою патогенністю, що могли стимулювати протективний імунітет. Другий — отримання вакцин на основі вбитих мікроорганізмів або їх компонентів і анатоксинів, які могли бути так само ефективними, як цілий живий організм, але більш безпечними.

Таблиця 14.11.

**Хронологія створення вакцин проти різних інфекційних хвороб**

Рік	Інфекційна хвороба	Рік	Інфекційна хвороба
1796	Натуральна віспа	1955	Поліомієліт
1885	Сказ	1963	Кір
1896	Холера, Чума	1967	Паротит
1921	Туберкульоз	1970	Червоничка
1923	Дифтерія	1972	Менінгіт
1926	Кашлюк	1976	Пневмококова інфекція
1927	Правець	1984	Вітряна віспа
1935	Жовта лихоманка	1986	Гепатит В
1936	Грип	1991	Гепатит А
1939	Кліщовий енцефаліт	1998	Ротавірусна інфекція
1941	Висипний тиф	1998	Бореліоз
1951	Бруцельоз	2006	Папіломавірусна інфекція

Всі вакцинні препарати умовно можна розподілити на класичні, традиційні та нетрадиційні або вакцини нового покоління.

Класичні вакцинні препарати розподіляють на три основні групи: живі вакцини, інактивовані вакцини та анатоксини.

**Живі (атенуйовані) вакцини.** До складу таких вакцин входять живі атенуйовані мікроорганізми-збудники інфекційного захворювання з різко зниженою вірулентністю або штами непатогенних для людини мікроорганізмів, близько споріднених до збудника за антигенним складом (дивергентні штами). До таких вакцин належить вакцина проти туберкульозу або БЦЖ (від англ. BCG — *Bacillus Calmette — Guérin*), виготовлена зі штаму атенуйованої коров'ячої туберкульозної палички (лат. *Mycobacterium bovis* BCG). До цієї групи входять також вакцини проти кору, червонички, поліомієліту, епідемічного паротиту, вітряної віспи, лихоманки Ку (англ. Q-fever, від *Queri* — неясний), жовтої лихоманки, туляремії, бруцельозу та грипу.

Прикладами вакцин на основі авірулентних бактерій чи вірусів є вакцини проти сибірської виразки та проти поліомієліту. Вакцина проти сибірки, що використовується у тваринництві для щеплення корів та овець, виготовлена з авірулентних бактерій-збудників. У вакцинації проти поліомієліту використовуються атенуйовані віруси Себіна. Сучасні рекомбінантні вакцини також можуть бути створені на основі живих мікроорганізмів, які є носіями для генетичного матеріалу різних патогенів (наприклад, вакцина на основі вірусу віспи із вбудованими генетичними локусами вірусу гепатиту В).

Імунізація живими вакцинами достатньо ефективна, на відміну від інактивованих вакцин, іноді для формування специфічного імунітету достатньо однієї дози (вакцина проти кору). В організмі щепленої людини або тварини розвивається вакцинальний процес без клінічних ознак хвороби. Ефективність живих вакцин пов'язана з персистенцією вакцинного штаму в організмі і стимуляцією механізмів як вродженої, так і адаптивної імунної реактивності з формуванням стійкого специфічного імунітету. Недоліками використання живих вакцин є наявність великої кількості баластних речовин і контамінантів, висока реактогенність (здатність викликати поствакцинальні реакції та ускладнення, такі як підвищення температури, набряк тощо) і здатність вакцинних мікроорганізмів до мутагенезу з відновленням вірулентності або втратою антигенних властивостей. Більшість живих вакцин вводяться парентерально (спосіб введення вакцинного препарату в обхід шлунково-кишкового тракту), за виключенням поліомієлітної.

**Інактивовані (вбиті) вакцини.** До складу таких вакцин входять вбиті патогенні мікроорганізми або їхні фрагменти. Під впливом хімічних (спирти, феноли) або фізичних (температура, опромінення) чинників мікроорганізми гинуть, але залишаються відповідні антигени, що здатні індукувати розвиток специфічної імунної відповіді. Наприклад, бактерії за дії температури (60–70 °С) повільно гинуть, білкові антигени не денатурують і залишаються імуногенними (здатними викликати імунну відповідь). Першою інактивованою вакциною була вакцина проти сказу, яку Пастер виготовляв із висушеного спинного мозку кролів. На сьогодні прикладами інактивованих вакцин можуть слугувати вакцини проти кашлюку, грипу, кліщового енцефаліту, сказу, черевного тифу, поліомієліту (вакцина Солка), холери, лептоспірозу, гепатиту А, герпесу. Не дивлячись на те, що інактивовані вакцини вважають менш ефективними, оскільки вони індують лише гуморальну імунну відповідь, вони є більш безпечними і стійкими та провокують менше поствакцинальних ускладнень.

**Анатоксини (токсоїди)** — вакцинні препарати, що виготовляють з екзотоксинів різних видів мікроорганізмів і використовують для активної імунопрофілактики токсинемічних інфекцій (інфекції, за яких збудник локалізований у вхідних воротах, а продукований ним токсин циркулює в крові й уражує тканини і органи). Зазвичай токсини обробляють формаліном, після чого вони втрачають токсичність, але не втрачають імуногенність і здатність викликати продукцію специфічних антитіл (антитоксинів) при введенні в організм. Наприклад, для вакцинації проти дифтерії анатоксин почали застосовувати ще у 1923 році. Дифтерія — токсинемічна інфекція. Продукція антитоксичних антитіл у щеплених анатоксином осіб повністю нейтралізує дію токсинів. Очищені від баластних речовин і концентровані анатоксини сорбують на гідроокисі алюмінію, який виконує роль ад'юванта (сполуки або комплексу речовин, котрі вводяться одночасно з імуногеном для посилення імунної відповіді та подовження персистенції антигену. Крім

гідроокису алюмінію, як ад'юванти використовуються водно-масляні емульсії, сапоніни тощо). До вакцин на основі анатоксинів належать широко відомі вакцини проти дифтерії, правцю, кашлюку, ботулізму, холери, стафілококових та синьогнійних інфекцій.

Не дивлячись на успіхи вакцинології, створити ефективні вакцини до багатьох інфекцій, базуючись на принципах, розроблених на початку ХХ століття, не завжди вдавалось. З 70-х років ХХ століття розпочалася ера молекулярної біології і саме в цей період розробляються нові технології і вакцини нового покоління — субодиничні, кон'юговані, рекомбінантні, ДНК-вакцини та інші. Удосконалення вакцин проходило декількома шляхами: шляхом підвищення їх ефективності та безпечності, а також шляхом зменшення поствакцинальних ускладнень.

**Субодиничні (компонентні) вакцини** створюються на основі структурних компонентів патогенів (антигенів) — білків або полісахаридів. Для отримання антигенів патогенів використовують різні фізико-хімічні методи. Тому препарати, що отримують з них, відомі як хімічні вакцини. Прикладами таких вакцин є вакцина проти черевного тифу, сибірки, грипу, гепатиту В, папіломавірусу людини, пневмококова і менінгококова полісахаридні вакцини. Субодиничні вакцини характеризуються безпечністю, що дозволило створювати на основі компонентів мікроорганізмів комплексні вакцини з комбінацією антигенів збудників різних інфекційних захворювань. На теперішній час існує вакцина, створена на основі загальновідомої АКДП (Адсорбована вакцина проти Кашлюка, Дифтерії та Правцю) з додатково введеними антигенами поліомієліту, гепатиту В та компонентів *Haemophilus influenzae*.

**Кон'юговані вакцини** створювались за принципом хімічної кон'югації декількох компонентів. Наприклад, бактеріальні полісахариди володіють низькою імуногенністю і слабкою здатністю стимулювати імунну пам'ять після імунізації. Іншою проблемою полісахаридних вакцин є те, що організм маленьких дітей зазвичай не дає ефективну гуморальну відповідь на полісахаридні антигени. У той же час у дітей існує підвищений ризик інфекцій, що викликаються інкапсульованими бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*. Однак, якщо полісахарид кон'югувати з білковим носієм, то імуногенність кон'югату значно зростає. Кон'югація полісахариду з білком (наприклад, правцевим або дифтерійним анатоксином) призводить до створення молекули, що викликає виразну імунну відповідь на полісахаридну частину. Кон'юговані полісахаридні вакцини зробили революцію в вакцинації проти інкапсульованих бактеріальних патогенів. У практиці вакцинопрофілактики існує дві **кон'юговані вакцини**: вакцина проти *H. influenzae* типу В і менінгококова вакцина групи С. Розробляються також кон'югована вакцина проти черевного тифу, що містить у складі кон'югати бактеріальних антигенів з правцевим анатоксином, та дизентерійна кон'югована вакцина, до складу якої як носій входить О-антиген шигел.

Важливу роль у розробці субодиничних і кон'югованих вакцин мали дослідження із створення штучних, синтетичних антигенів. Ідеальною вакциною майбутнього вважається комплексна макромолекула, що несе антигени різних патогенів, тобто **синтетична** полівалентна **вакцина**. Ідея використання синтетичних пептидів як компонентів вакцин народилася при вивченні клітинних і молекулярних механізмів розвитку імунітету. У 1974 році М. Села вперше описав штучно отриманий пептид, що викликає утворення антитіл до білка лізоциму. Були синтезовані і випробувані полісахариди, аналогічні природним антигенам, наприклад сальмонельозні полісахариди. Молекула синтетичних вакцин може містити різні ділянки (епітопи), які здатні формувати імунітет до різних інфекцій. Отримані і випробовуються експериментальні синтетичні вакцини проти дифтерії, холери, стрептококової інфекції, гепатиту В, грипу, ящуру, кліщового енцефаліту, пневмококової та сальмонельозної інфекцій, малярії. У вакцин на основі синтетичних пептидів немає недоліків, характерних для живих вакцин. Синтетичні вакцини мають високий ступінь стандартизації, мають чітко визначений склад, слабку реактогенність, вони достатньо безпечні. Однак конструювання комплексних мультикомпонентних вакцин має деякі труднощі, а саме, комплекси різних антигенів повинні бути сумісними за фізико-хімічними властивостями, достатньо стабільними і індукувати імунну відповідь до всіх компонентів вакцини з урахуванням схем ревакцинації. Важливим є також використання для таких комбінованих вакцин технологій мікрокапсулювання антигенів. Для отримання **мікрокапсульованих вакцин** використовуються мікросфери, які, з одного боку, оберігають антигени, запобігаючи їх ферментативному руйнуванню, а з іншого боку — забезпечують контрольоване, сповільнене вивільнення антигену. Мікрокапсули складаються з нетоксичних полімерів, наприклад PLGA (poly-DL-lactide-cj-glycolide), котрий в організмі гідролізується з утворенням нетоксичних продуктів — гліколевої та молочної кислот. Мікросфери можуть бути різного розміру, але максимальний діаметр зазвичай не перевищує 10 мікрон. Вакцини можна вводити різними шляхами (парентерально, орально, інтраназально та ін.). В експериментальних умовах випробувано кілька десятків таких вакцин. За допомогою мікросфер можна проводити комплексну вакцинацію проти кількох інфекцій одночасно: кожна капсула може містити кілька антигенів, а для імунізації можна брати суміш різних мікрокапсул. Таким чином, мікрокапсулювання дозволяє значно скоротити кількість ін'єкцій при вакцинації.

Досягнення молекулярної біології та генетики наприкінці 70-х років ХХ ст. дозволили дослідникам цілеспрямовано маніпулювати з фрагментами нуклеїнових кислот і отримувати різноманітні комбінації генетичного матеріалу. Завдяки новим методам генної інженерії розробляються **генно-інженерні (рекомбінантні) вакцини**. Такі вакцини отримують за допомогою генно-інженерного конструювання живих рекомбінантних вакцинних штамів; генно-інженерного

удосконалення традиційних вакцинних препаратів; генно-інженерного отримання конкретних антигенів та інше.

За принципом конструювання генно-інженерні вакцини розподіляють на декілька груп: генно-інженерні субодиничні конструкції; генно-модифіковані низьковірулентні високоімуногенні штами, що мають протективні антигени, але з геному яких видалені гени вірулентності і токсичності; вірусоподібні конструкції з видаленим геномом.

Прикладом генно-інженерних субодиничних вакцин є вакцина проти гепатиту В. Віріон складається з нуклеопротеїду, капсиду і суперкапсиду. До складу капсиду входить основний білок ядра HBsAg (від англ. *Hepatitis B core Antigen*). Суперкапсид являє собою ліпідну мембрану, яка містить молекули білків зовнішньої оболонки або поверхневого антигену HBsAg (від англ. *Hepatitis B surface Antigen*). Саме ці білки здатні викликати формування протективного імунітету проти гепатиту В. Однак, отримання їх з віріонів є проблематичним, у зв'язку зі складністю культивування вірусу *in vitro* у культурі клітин ссавців. Саме тому для отримання HBsAg з метою створення вакцинного препарату використовують технологію генної інженерії. Для цього ген, що кодує HBsAg, клонують у клітинах дріжджів *S. cerevisiae*. У результаті експресії клонованого гену дріжджові клітини синтезують і виділяють у середовище культивування нанорозмірні часточки HBsAg, котрі використовуються для створення вакцинного препарату.

Селективне видалення генів вірулентності є перспективним для отримання стійких атенуованих штамів шигел, токсигенних кишкових паличок, збудників черевного тифу, холери та інших діареєгенних бактерій.

Вірусоподібні частки, у яких повністю видалений геном, були використані для конструювання нової вакцини проти папіломи вірусу людини — «Гардасіл». Вірус папіломи людини є надзвичайно розповсюдженим і небезпечним, оскільки є патогенетичним чинником розвитку аденокарциноми шийки матки. Нова вакцина являє собою білковий капсид вірусу з основними структурними білками, які забезпечують стимуляцію імунітету. Імуногенність вакцини була підвищена розробкою спеціального ад'юванту — монофосфорилліпиду А, отриманого з сальмонел.

Вже у 90-х роках ХХ ст. декілька незалежних груп дослідників експериментально довели, що введення чужорідної ДНК в організм тварини індукуює розвиток імунної відповіді. Базуючись на цьому, з середини 90-х років активно розробляються **ДНК-вакцини**. ДНК-вакцина являє собою ген, що кодує протективний антиген збудника (антиген, що викликає формування протективного імунітету), вбудований у вектор — конструкцію, котра забезпечує доставку цього гену у клітину хазяїна. Як вектори можуть використовуватися віруси або бактеріальні плазмиди (стабільні кільцеві молекули ДНК, здатні до автономної реплікації). ДНК-вакцина при внутрішньом'язевому введенні тваринам може проникати в клітини організму, довготривало існувати

поза хромосоною, транскрибуватися і експресувати відповідні антигени. Введення ДНК-вакцин в організм називають генетичною імунізацією. Антигени патогена викликають в організмі реципієнта формування як клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Перспективним вважають можливість створення комплексних багатокомпонентних вакцин, що містять декілька генетичних локусів або суміш ДНК, що кодують різні антигени, цитокіни або інші біологічно активні речовини.

У порівнянні з високотехнологічними рекомбінантними вакцинами ДНК-вакцини мають низьку вартість виробництва. У 2005 році перша ДНК-вакцина отримала дозвіл для застосування на тваринах, загалом на тепер більше ста ДНК-вакцин проходять клінічні випробовування — проти ВІЛ, грипу, сказу, лімфоцитарного хориомеєнігиту, гепатитів В і С, простого герпесу, папіломатозу, малярії, лейшманіозу та туберкульозу. Чотири ДНК-вакцини створені на основі плазмід і є ліцензованими для використання у тваринництві. Вченими з Уханського Інституту вірусології (Китай) була розроблена протикарієсна ДНК-вакцина. Вакцина побудована на основі плазмиди і кодує два білки: поверхневий протеїн *Streptococcus mutans* та флагелін, отриманий з бактерії *Salmonella*, який виконує роль ад'юванта. На стадії доклінічних досліджень показано, що після введення вакцини ріст колоній *Streptococcus mutans* на зубній емалі гальмується і зуби вакцинованих тварин захищені від карієсу.

Розроблені також **рибосомальні вакцини**, основу яких складають рибосоми збудників інфекційних захворювань. Прикладами таких вакцин є дизентерійна вакцина та імунomodulatory препарат бактеріального походження, який застосовують для профілактики і лікування респіраторних захворювань — «Рибомуніл».

Важливим напрямком розвитку вакцинології є оптимізація шляхів введення вакцинних препаратів, які можуть бути введені в організм різними способами, найчастіше у вигляді ін'єкцій: внутрішньошкірно (БЦЖ), підшкірно (вакцина проти кору, червонички, паротиту), внутрішньом'язево (вакцина проти кашлюку, дифтерії, правцю). Для деяких вакцин застосовують пероральне введення (оральна поліомієлітна, ротавірусна вакцина). Відомо, що переважна більшість інфекцій розпочинається в результаті ефективного проникнення патогену крізь бар'єрні тканини організму. Ідеальна вакцинація повинна забезпечувати захист хазяїна у точці входних воріт для патогену, тому стимулювання місцевого імунітету є надзвичайно важливим моментом вакцинації проти значної кількості мікроорганізмів, які проникають крізь слизові оболонки і шкіру. На сьогодні активно вивчають можливість використання в медичній практиці **мукозальних** та **транкутанних** (черезшкірних) **вакцин**. Особливістю цих вакцин є шлях введення антигенів патогену на слизові оболонки або шкіру (інтраназально, перорально, аплікаційно, транкутанно у вигляді пластирів). Після застосування вакцини відбувається стимуляція місцевого імунітету, синтез секреторних імунoglobulinів

IgA, що запобігає колонізації бар'єрних тканин відповідним патогеном. До складу мукозальних вакцин включають також білки адгезини бактерій, які забезпечують фіксацію бактерій на поверхнях клітин організму. У практиці вакцинопрофілактики застосовують вакцини, які можуть бути віднесені до мукозальних — це жива поліомієлітна вакцина (вводиться перорально) і жива вакцина проти грипу (вводиться інтраназально). Також на сьогодні застосовують лікувально-профілактичні препарати, що належать до імуномодуляторів, а по суті є мукозальними вакцинами: інтраназальний спрей «ІРС 19», пігулки для розсмоктування «Імудон», що містять лізати бактерій та дріжджів, збудників різних захворювань: гінгівітів, тонзилітів, бронхітів, трахеїтів, пневмоній. В експериментальних умовах досліджують мукозальні вакцини з антигенами пневмококу, вірусу простого герпесу, грипу та інш. Особливу увагу приділяють розробці вакцин для транскутанної імунізації. Було показано, що пластирі, просочені В-субодиноцею холерного токсину, не викликають токсичного ефекту. Антиген проникає крізь шкіру і активує локалізовані в ній імунні клітини. При цьому розвивається імунна відповідь — як гуморальна, так і клітинна. Якщо у складі пластирю холерний токсин змішати з іншим вакцинним антигеном, то імунна відповідь розвивається і до нього. Пластир може містити антигени холери, сказу, правцю, дифтерії, грипу та інших збудників.

Стрімкий розвиток в останнє десятиріччя геноміки, протеоміки, біоінформатики спричинив розвиток принципово нового підходу до створення вакцин, який отримав назву «зворотня вакцинологія» (*reverse vaccinology*). Якщо раніше для створення вакцини науковці прямували від патогенного мікроорганізму до вивчення і отримання його складових компонентів-антигенів, то нова технологія запропонувала інший шлях — від геному до його продуктів. Більшість антигенних субстанцій є білковими молекулами, тому, володіючи інформацією про всі білкові продукти мікроорганізму, можна визначати потенційних кандидатів на включення до складу вакцинного препарату. Сучасні прилади дозволяють швидко визначати нуклеотидні послідовності геномів патогенних мікроорганізмів. Після комп'ютерного аналізу дослідники отримують перелік білків та деякі їх характеристики — приналежність до певних груп, можлива локалізація, антигенні властивості та інше. Іншим підходом до відбору кандидатів для конструювання вакцини є аналіз активності певних генів мікроорганізмів. Для цього оцінюють рівень синтезу матричної РНК всіх продуктів генів, що виробляє клітина. Ця технологія дозволяє визначити гени, які залучені у реалізацію патогенних властивостей мікроорганізму. Ще один підхід базується на протеомній технології, яка дозволяє деталізувати кількісні та якісні характеристики білків у компонентах клітини. Комп'ютерні програми моделюють трьохвимірні структури досліджуваних білків з урахуванням їх властивостей та функцій. Використання таких підходів дозволяє аналізувати і відбирати цільові білки для розробки нових вакцин.

Уперше принцип «зворотної вакцинології» використали для створення вакцин проти менінгококів групи В, а пізніше для розробки вакцин проти

стрептококів (*Streptococcus agalactiae* і *S. pneumoniae*), стафілококів (*S. aureus*), бактерій *Porphyrromonas gingivalis*, що викликають гінгівіти, *Chlamydia pneumoniae* і збудника малярії *Plasmodium falciparum*.

Революційним напрямом у сучасній вакцинології стала розробка вакцин на основі трансгенних рослин, у геном яких вбудовуються гени бактерій або вірусів, продукти яких відповідають за реалізацію патогенних властивостей. Трансгенні томати, картопля, кукурудза, морква та інші рослини можуть стати новими **рекомбінантними їстівними вакцинами**. Вперше ця концепція була висунута дослідницькою групою Хью Мейсона (США) в 1992 році. Було показано, що клітини листя трансгенного тютюну здатні до експресії HBsAg, кількість якого сягала від 2 до 14 % від загальної кількості білка в листях рослини. Виділені та очищені білки вводили експериментальним тваринам. Виявилось, що у тварин індукувалась повноцінна імунна відповідь, аналогічна відповіді після імунізації традиційною вакциною проти гепатиту В.

На відміну від традиційних, рослинні системи експресії привабливі для дослідників за багатьма характеристиками. Перш за все, за відсутністю ризиків зараження рослин патогенами тварин, вірусами, пріонами. Сучасні методи біотехнології дозволяють вибірково спрямовувати експресію рекомбінантних білків у різні органи рослин (плоди, бульби, насіння та інше). Асортимент рослинної сировини, що використовується для харчування, необмежений. Тому їстівні вакцини є надзвичайно перспективними для практичного застосування. Окрім цього, рекомбінантні білки в бульбах або насінні можуть зберігатися довготривало без змін біологічної активності, транспортуватись без додаткових обробок і заморожування. Це суттєво спрощує виробництво, зберігання і зменшує собівартість вакцини.

Нині імунізацію вважають настільки безпечною та важливою, що у більшості країн практично все дитяче населення щеплюють проти вірусів кору, епідемічного паротиту, поліомієліту атенуйованими вакцинами, так само як проти правцю, дифтерії та кашлюку — анатоксинами. Проте є ще багато хвороб, для яких немає ефективних вакцин. Крім того, навіть якщо загальнозживані вакцини можуть бути ефективно застосовані у розвинених країнах, технічні та економічні проблеми можуть завадити повсюдному застосуванню їх у країнах, що розвиваються, де смертність від цих хвороб утримується на високому рівні. Тому розвиток вакцинації залишається важливою і актуальною метою сучасної науки, яка активно проводить пошук більш раціонального підходу, що ґрунтується на глибокому розумінні молекулярних основ патогенності мікроорганізмів та аналізі молекулярних механізмів імунної відповіді на патогенний організм та розумінні регуляторних механізмів імунної системи в генеруванні ефективної клітинної і гуморальної відповіді.

Ефективність вакцинації залежить переважно від природи збудника інфекції та реакції на нього імунної системи людини, але й інші фактори можуть впливати на розвиток поствакцинального імунітету після щеплення:

- залежні від вакцини:
  - Чистота препарату;
  - Час зберігання активності антигену;
  - Доза;
  - Кратність введення;
- залежні від організму:
  - Генетично детерміновані індивідуальні особливості імунореактивності;
  - Вік;
  - Наявність імунодефіциту;
- залежні від навколишнього середовища:
  - Харчування;
  - Умови існування;
  - Клімат;
  - Фізико-хімічні фактори середовища.

Поствакцинальний імунітет реалізується з залученням різних ланок імунної відповіді. Антитіла забезпечують найважливіший механізм захисту хазяїна від позаклітинних мікроорганізмів, тоді як для контролю внутрішньоклітинних патогенів (віруси, деякі найпростіші та бактерії) важливою є клітинна імунна відповідь. Індукувати розвиток клітинної імунної відповіді можливо при застосуванні живої вакцини, оскільки така вакцина моделює інфекційний процес і залучає вроджені й адаптивні механізми реалізації імунної відповіді. Є кілька дуже важливих умов, які має задовольняти дієва вакцина. По-перше, вона має бути безпечною. По-друге, вакцина має бути здатною індукувати специфічний протективний імунітет у значного відсотку щеплених осіб. По-третє, оскільки неможливо охопити «стимулювальною» вакцинацією велику або розосереджену сільську популяцію, вдала вакцина має стимулювати виникнення довготривалої імунної пам'яті. По-четверте, вакцина має бути дешева, якщо її застосовуватимуть на великих популяціях людей. Вакцини є одним із найрентабельніших, з огляду на їх вартість, засобів для збереження здоров'я, проте ця перевага зникає, коли собівартість їх дози зростає. Вакцини, що застосовують для вакцинації людей, досліджують на різних біологічних моделях на безпечність, реактогенність, імуногенність, токсичність, пірогенність, мутагенність, тератогенність, алергенні властивості. Реактогенність вакцини перевіряють на експериментальних тваринах і при вакцинації людей. Імуногенність перевіряється на лабораторних тваринах і визначається в імунізувальних одиницях, що відповідають дозі антигену, котра захищає 50 % імунізованих тварин від інфікування патогенним мікроорганізмом або ураженням токсином.

Вакцину вважають нешкідливою, якщо вона не спричиняє у щепленому організмі патологічних симптомів, погіршення загального стану та виділення з організму специфічного збудника, який може інфікувати нещеплених і зумовити появу в них захворювання. Нешкідливість вакцин оцінюють за наступними параметрами:

- живі та вбиті вакцини мають бути звільнені від будь-яких біологічних контамінантів і непередбачених технологією вірусних продуктів;
- усі типи вакцинних препаратів не повинні містити токсичних речовин;
- живі вакцини мають бути достатньо імуногенними без проявів клінічних та інших сторонніх реакцій.

Основні тести, які використовують для оцінювання нешкідливості вакцин, такі:

- застосування високих доз у ветеринарії та апробація вакцин для людей на тваринах;
- контроль на пірогенність *in vivo* або *in vitro*;
- вбиті вакцини досліджують на бактеріальну контамінацію;
- ідентифікація сторонніх агентів у різних системах *in vivo* та *in vitro*, аналіз нешкідливості в умовах епідеміологічного польового досліджу.

Для вакцин на основі полімерних імуностимуляторів, крім традиційних методів контролю біологічних і хімічних параметрів, потрібно вивчати питання метаболізму та виведення з організму після виконання вакцинами корисної функції.

Ефективність використання вакцини визначають якість і доза антигену, кратність його введення, термін між щепленнями, а також генетичні та фенотипові особливості організму вакцинованого, як було зазначено вище. Тому для кожної вакцини розробляють відповідну схему вакцинації. Живі вакцини можна використати один раз. Інактивовані, як правило, вводять двохкратно або трьохкратно. Поствакцинальний імунітет зберігається після первинного введення від 6 до 12 місяців (для слабких вакцин) і до 5 і більше років (для сильних вакцин), імунітет підтримується завдяки ревакцинаціям.

Здатність вакцини викликати стан резистентності до інфекції перевіряють найчастіше біологічними (на моделях зараження патогенними мікроорганізмами експериментальних тварин) або епідеміологічними (визначають кількість інфікованих серед вакцинованих осіб) методами. У першому випадку визначають показник захисного індексу вакцини — частку від ділення числа хворих або загинувших від інфекції тварин до такого ж показника вакцинованих тварин. Цей показник може варіювати від 2 до 500. До слабких вакцин з індексом 2–10 відносяться вакцини проти грипу, дизентерії, черевного тифу та інші. До сильних вакцин з індексом захисту від 50 до 500 належать вакцини проти віспи, туляремії, жовтої лихоманки та інші.

Вакцинація визнана ВООЗ ідеальним методом профілактики інфекційних захворювань людини. Висока ефективність, простота, можливість широкого охоплення населення з метою масового попередження захворювання вивели активну імунопрофілактику в більшості країн світу в розряд державних пріоритетів. Комплекс заходів з вакцинації включає відбір осіб, що підлягають вакцинації, вибір вакцинного препарату та визначення схеми його використання, а також (за необхідності) контроль ефективності, запобігання можливим патологічним реакціям і ускладненням.

Кожна країна користується своїм національним календарем профілактичних щеплень, який передбачає проведення планової масової вакцинації населення. Обов'язковість таких щеплень, як правило, встановлюється законодавством країни. У різних країнах календарі щеплень відрізняються один від одного. Серед найпоширеніших щеплень у світі (вони входять майже в усі календарі вакцинації) входять щеплення проти поліомієліту, паротиту, кашлюку та кору. Решта можуть варіювати в залежності від епідемічної картини. Наприклад, в Японії обов'язково вакцинують також від японського енцефаліту, а в Індії — від малярії. У різних країнах санітарно-епідеміологічна ситуація може відрізнятися. Відповідно, й інфекційні хвороби, що вражають населення, різні. Ось чому в одних країнах радять, наприклад, робити щеплення проти туберкульозу вакциною БЦЖ, а в інших — ні.

На сьогодні успіхи вакцинації очевидні. За останні десятиріччя погляди щодо вакцин змінюються, багато уваги приділяють розробці не тільки профілактичних вакцин, які запобігають інфікуванню щепленого організму відповідним патогеном, але і розробці терапевтичних вакцин, що дозволяють лікувати хворих. Такі вакцини можна використовувати для лікування хронічних захворювань, викликаних бактеріями або вірусами, зокрема вірусами гепатитів В і С, вірусом папіломи, ВІЛ.

### 14.3. Імуномодулятори мікробного походження

Імуномодуляторні препарати останнім часом знаходять широке застосування у клінічній практиці у зв'язку з їх доведеною ефективністю при лікуванні та профілактиці захворювань різноманітного генезу. Найбільш важливою нішею для впровадження таких препаратів є численні хвороби, спричинені першорядним ураженнями імунної системи (всі вроджені, а також набуті імунодефіцити, такі як СНІД, Т-клітинний лейкоз та ін.), а також деякі захворювання, які супроводжуються функціональним порушенням імунної системи (онкологічні процеси, променева хвороба та ін.).

Для сучасного суспільства особливо гостро постала проблема широкого розповсюдження набутих (вторинних) імунодефіцитів, оскільки така патологія виникає під впливом різноманітних факторів оточення і, найчастіше, їх комплексної дії. До таких факторів відносять: *соціальні* (наприклад, неповноцінне і недостатнє харчування, важкі умови проживання та праці тощо), *клімато-географічні* (екстремальні показники сонячної радіації, тиску, вологості, температури тощо), *екологічні* (наприклад, радіаційне або хімічне забруднення навколишнього середовища), *медичні* (гострі і хронічні інфекційні захворювання, алергії, імунопатології, онкологічні, серцево-судинні захворювання, деякі захворювання ЦНС, а також медичні втручання, що включають хіміо- та радіотерапію, антибіотикотерапію, застосування багатьох фармацевтичних препаратів та ін.). В кожному з цих випадків, в залежності

від виразності і характеру імунодефіциту, існують показання для додаткової імунокорекційної терапії або профілактики за допомогою імуномодуляторних препаратів.

Іншою сферою застосування імуномодуляторів є патологія, пов'язана із гіперактивністю імунної системи на зовнішні стимули, так звані алергени, та аутореактивністю, спрямованою на власні молекули організму. Розвиток таких імунопатологічних станів, що лежать в основі гіперчутливості та аутоімунних захворювань, вимагає застосування терапевтичних прийомів, спрямованих на пригнічення різних ланок імунітету. Таким чином, виділяють три основні групи патології імунної системи, при яких доцільним є застосування імуномодуляторних препаратів:

- імунодефіцитні стани, спричинені кількісною або функціональною недостатністю однієї або кількох ланок імунної системи;
- гіперактивна або «змінена» імунна відповідь, що проявляється розвитком алергічних захворювань;
- порушення в розпізнаванні антигенів імунною системою, що призводить до розвитку аутоімунних процесів.

Препарати, які здатні пригнічувати імунні реакції, також стають в нагоді для профілактики і лікування відторгнення трансплантованих тканин та органів, а також реакції «трансплантат проти хазяїна». Загалом, сфера застосування препаратів з імуномодуляторними властивостями об'єднує різні галузі медичної практики.

### **14.3.1. Основні напрями застосування імуномодуляторних препаратів та їх класифікація**

Родоначальником концепції імуномодуляції вважається Е. Дженнер, який виконав першу спробу вакцинації проти віспи у 1796 р. Однак, на той час вчення про імунну систему та її роль існувало лише в зародковому стані. На сьогоднішній день накопичено значну кількість авторських варіацій щодо термінологічного визначення та класифікації імуномодуляторних препаратів. Практично кожен спеціаліст медичної та медико-біологічної галузі робить власну спробу узагальнити світовий досвід вивчення феномену імуномодуляції у вигляді створення нових понять та взаємозв'язків між ними, класифікуючи ці препарати (табл. 14.12).

У широкому розумінні імуномодуляторні препарати можна ототожнювати з препаратами, що характеризуються переважаючим імуотропним ефектом, тобто впливом на імунну систему. В той же час, необхідно відмітити, що препарати різних фармакологічних груп можуть проявляти імуотропні ефекти, які варто розглядати як додаткову позитивну або негативну побічну дію.

Таблиця 14.12.

**Класифікація імунотропних речовин та препаратів за походженням**

<b>Медичні імунобіологічні препарати</b>	
для системного застосування Вакцини Анатоксини Сироватки Імуноглобуліни Алергени для АСИТ	для місцевого застосування Пробіотики Бактеріофаги
<b>Імуностимуляторні препарати</b>	
Природного походження	
<i>Ендогенні (в тому числі тваринного походження)</i> Препарати з тканин та органів імунної системи: кісткового мозку, тимусу, селезінки Цитокіни Цитомедіни Імунореагенти, які приймають участь в імунному процесі: комплемент, ферменти, захисні білки сироватки крові Гормони	<i>Екзогенні</i> Органічної природи: мікробного походження (бактерії, мікроскопічні гриби), рослинного та грибного походження, з водоростей Речовини неорганічної природи: мінеральні колоїди (гідроксид алюмінію, фосфат алюмінію та ін.), розчинні сполуки (хлористий кальцій, алюмінієві квасці), кристалоїди (кварцевий порошок)
Синтетичні (в тому числі аналоги та імуноміметики) Похідні різноманітних хімічних груп: високомолекулярні та низькомолекулярні Аналоги речовин природного походження Вітаміни та мікроелементи	
Напівсинтетичні Складні препарати природного походження з синтетичними компонентами: ад'юванти, поєднання ліпідів з мінеральними сорбентами тощо	
<b>Імуносупресорні препарати</b> (антиметаболіти, стероїди, алкілувальні сполуки, алкалоїди, антибіотики)	
Природного походження Бактеріального походження Рослинного походження Грибного походження	Синтетичні Хімічно-чисті речовини з імунодепресивною дією, в тому числі аналоги речовин природного походження
Протиалергічні засоби	
Антигістамінні препарати Стабілізатори мембран тканинних та циркулюючих базофілів Антагоністи лейкотрієнових рецепторів Метилксантини Глюкокортикостероїди: для системного застосування, для місцевої дії (інгаляційні, назальні, зовнішні і кон'юктивальні форми) Імуноглобуліни Алергени для АСИТ	
Біологічні імуносупресорні препарати	
Антилімфоцитарна сироватка або глобуліни Антитимоцитарний глобулін Моноклональні антитіла до Т-клітинного рецептору CD3, до рецептору ІЛ-2, до молекул адгезії	

**Імунотропні препарати** — це речовини або лікарські засоби, природного походження або синтетичні, що використовуються для впливу на імунопатологічні процеси, тобто на захворювання або стани, в основі яких лежать будь-які порушення імунних реакцій організму.

Імунотропні препарати, що використовують для імунокорекції (імунотерапії), поділяють на три типи:

– **Імуностимулятори** — лікарські речовини, що здатні активувати імунні реакції або окремі ланки клітинного і/або гуморального імунітету, підвищувати активність як пошкоджених, так і непошкоджених ланок імунної системи; застосовують для пацієнтів з різними видами імунодефіцитів.

– **Імуносупресори** — це речовини, що знижують імунну відповідь і застосовуються при аутоімунних захворюваннях, трансплантації органів, пухлинних захворюваннях, ізоімунних розладах (наприклад, Rh-гемолітична хвороба новонароджених).

– **Імуномодулятори** — це лікарські препарати, здатні викликати різноспрямовану відповідь організму: посилювати знижені і знижувати підвищені показники імунного статусу до нормальних значень, тобто модулювати імунну відповідь, відновлюючи, в терапевтичних дозах, функції імунної системи (ефективний імунний захист). В той же час, в імунофармакології Європи та США не прийнято вирізняти окремо дану категорію препаратів, розділяючи імуномодулятори між двома вище наведеними групами стимуляторів та супресорів імунної відповіді.

Як правило, не існує імуномодуляторів, які вибірково діють лише на одну ланку чи реакцію імунної системи. Однак, кожному імуномодуляторному препарату, крім загального впливу на імунну систему, притаманна переважна дія на певний компонент імунного процесу. Одні з них переважно діють на стовбурові клітини кісткового мозку; інші — на етапі диференціювання тих чи інших імунокомпетентних клітин; треті — на синтез імуноглобулінів; четверті — на процес фагоцитозу тощо. При цьому, будь-який імуномодулятор, що вибірково діє на відповідний компонент імунітету (фагоцитоз, клітинний чи гуморальний імунітет), окрім такого основоположного ефекту, буде в тому чи іншому ступені чинити вплив і на всі інші компоненти імунної системи. Цей феномен описують на прикладі моделі взаємопов'язаних терезів, що відображає складність та взаємний вплив різних процесів в імунній системі.

Численну групу серед засобів, що змінюють реактивність імунної системи складають імуномодулятори мікробного походження. Луї Пастер вперше в 1885 році припустив можливість впливу мікроорганізмів на імунну систему людини. Офіційне впровадження імуномодуляторних препаратів мікробного походження розпочалося лише починаючи з 70-х років минулого століття. Відтоді було створено та досліджено цілий ряд мікробних імуномодуляторів, що призвело до їх широкого застосування в практичній медицині вже протягом близько півстоліття. Історія створення імуномодуляторів мікробного походження відображена в таблиці 14.13.

Таблиця 14.13.

**Історія досліджень імуномодуляторних препаратів мікробного походження**

Імуномодулятор	Походження	Рік відкриття, автор
Ендотоксин (ліпополісахарид, ЛПС)	Грамнегативні бактерії	1865, Т. Більрот
Токсин Колі	<i>Streptococcus pyogenes</i> та <i>Serratia marcescens</i> (стара назва — <i>Bacterium prodigiosum</i> )	1894, В. Б. Колі
BCG	<i>Mycobacterium bovis</i>	1921, А. Кальметт та К. Герен
Зимозан	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1941, Л. Піллемер та Е. Е. Еккер
Ад'ювант Фрейнда	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1942, Д. Фрейд
Полісахариди	<i>Serratia marcescens</i>	1943, М. Д. Шеар
Продигіозан	Комплекс ЛПС <i>Serratia marcescens</i>	1961, Г. Є. Вайсберг та З. В. Єрмольєва
Інактивовані клітини <i>Propionibacterium</i> та полісахариди	<i>Propionibacterium acnes</i> ( <i>Corynebacterium parvum</i> )	1963, А. Р. Прево, Б. Н. Халперн, Г. Біоззі
Піцибаніл (ОК-432)	Екстракт <i>Streptococcus pyogenes</i>	1967, Х. Окамото
Глюкани	Дріжджі та ін. гриби	1968, Н. Ді Лузіо
Препарати мурамідипептидного ряду	Фрагмент пептидоглікану клітинної стінки бактерій	1975, Е. Ледерер, Л. Чедід

До імуномодуляторних препаратів, що отримують дозвіл для медичного застосування у клінічній практиці, висувається цілий ряд вимог та рекомендацій. До них відносять:

- 1) препарат повинен володіти імуномодуляторними властивостями;
- 2) препарат повинен проявляти високу ефективність;
- 3) переваги надаються препаратам природного походження;
- 4) хімічна структура та біологічна активність препарату повинні бути чітко визначеними;
- 5) застосування препарату повинно бути безпечним, шкідливі ефекти повинні бути мінімізовані;
- 6) бажаною є відсутність протипоказань для застосування;
- 7) препарат не повинен викликати звикання при тривалому застосуванні;
- 8) бажаною є відсутність побічних ефектів у препарату, в тому числі імуногенних та пірогенних, а також побічної дії при тривалому застосуванні;
- 9) препарат не повинен проявляти канцерогенні та тератогенні ефекти;
- 10) препарат не повинен індукувати імунопатологічних реакцій;

- 11) препарат не повинен викликати надмірної сенсibilізації і не потенціювати її у інших лікарських засобів;
- 12) метаболізм і виведення препарату із організму повинні бути легкими та швидкими, він не повинен накопичуватися у органах та тканинах;
- 13) препарат не повинен вступати у взаємодію з іншими лікарськими засобами і володіти високою сумісністю з ними, особливо з антибіотиками та протигельмінтними засобами;
- 14) перевага надається препаратам, які вводяться непарентеральним шляхом;
- 15) при застосуванні перорально, препарат повинен зберігати високу активність та бути стабільний не лише в нативному стані, але і при розчиненні у воді та в комплексі з компонентами їжі;
- 16) препарат повинен мати низьку комерційну вартість.

При створенні лікарського засобу не завжди вдається дотримуватися всіх поставлених високих вимог, що характеризують ідеальний імунomodulatory препарат. Адже інколи терапевтичний ефект препарату, цінність якого знаходиться на першому місці у клінічній практиці, переважає над побічною дією, що супроводжує його застосування. В деяких нерідкісних випадках, імунomodulatory препарати, а особливо імуносупресори, можуть індукувати пухлинні захворювання або ускладнення у вигляді інфекційних процесів. Однак, навіть потенційна можливість таких небезпечних наслідків їх застосування не стає на перешкоді введення цих препаратів до терапевтичних схем лікування патології, яка загрожує життю пацієнта.

#### **Класифікація імунomodulatory**

Перші роботи із вивчення впливу на імунітет різноманітних органічних та неорганічних речовин відносяться ще до середини XIX століття. Історично першими імунomodulatory вважають саме речовини бактеріального походження ендотоксин (ліпополісахарид) (Т. Більрот, 1865) та стрептококовий токсин (В. Буш, 1850): спроби дослідження їх впливу на організм ссавців зафіксовані в середині XIX ст. Тим не менше, історія використання рослинної сировини (у складі якої містяться імунотропні речовини) з лікувальною метою налічує не одне тисячоліття.

В наш час не існує єдиної загальноприйнятої класифікації імунomodulatory, хоча спроби їх класифікувати були здійсненні в роботах українських та російських науковців Г. М. Дранніка, І. В. Нестерової, Т. П. Маркової, Ю. Г. Завади, А. А. Воробйова, р. М. Хаїтова, Б. В. Пінегіна та Х. І. Істамова, О. В. Караулова, Р. І. Сепіашвілі та інших авторів. Спрощена класифікація імунomodulatory препаратів з акцентом на їх біологічній природі наведена у таблиці 14.12. Вдалою та зручною є стратегія класифікувати імунomodulatory препарати за змішаними ознаками, коли до уваги приймаються одразу кілька критеріїв, такі як природа препарату (або його походження), склад, спосіб отримання, «мішень» впливу та механізм дії. Очевидним обмеженням таких способів класифікації є їх масивність та складність, при цьому виникає можливість

віднесення одних і тих же препаратів до різних ніш (груп чи підгруп) створеної системи одночасно.

В Україні існує практика створення Державного формуляру лікарських засобів з метою впровадження основних принципів раціональної фармако-терапії — безпечного, ефективного та раціонального застосування ліків через забезпечення працівників охорони здоров'я об'єктивною інформацією про них, що дозволить покращити якість і підвищити клінічну та економічну ефективність медичної допомоги. Державний формуляр містить інформацію щодо фармакотерапевтичної дії, вибору, виписування, особливостей призначення, правил відпуску препаратів тощо. Основні розділи формуляру структуровані за групами препаратів, що застосовуються в фармакотерапевтичному лікуванні хвороб та станів відповідно напрямку медицини, в яких переважає консервативна терапія. Лікарські засоби у Державному формулярі систематизовані за міжнародною непатентованою назвою. Окремим розділом у даному формулярі наведено «Імуномодулятори та протиалергійні засоби», серед яких розрізняють три великі групи препаратів: імуномодулятори, імуносупресори, протиалергійні засоби. На додачу, ще принаймні три розділи включають групи препаратів, що можна віднести до імунотропних за їх біологічними ефектами: «Лікарські засоби для лікування злоякісних новоутворень», «Вітаміни та мінеральні речовини», «Вакцини та анатоксини». Очевидно, з точки зору лікаря-практика, найповажніші з яких залучені до створення даного формуляру щорічно, така класифікація є найбільш зручною. Проте, вона не враховує фундаментальні біологічні принципи, при цьому багато засобів імуномодуляції, які на даний час не є актуальними у медичній практиці, та препаратів альтернативної чи експериментальної медицини залишаються поза увагою, або віднесені до інших розділів формуляру.

На міжнародному рівні експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я та, незалежно, Європейська асоціація досліджень фармацевтичного ринку (EPhMRA — The European Pharmaceutical Market Research Association) розробили власні системи класифікації фармацевтичної продукції, згідно з якими імуномодуляторні препарати відносяться до розділу «Протипухлинні та імуномодуляторні засоби». Кожному класу та підкласу препаратів надається власний код, наприклад: група L03A «цитокіни та імуномодулятори» за системою ВООЗ відповідає групі L3A «імуностимуляторні засоби крім інтерферонів» за системою EPhMRA. ВООЗ, головним чином, класифікує **речовини**, враховуючи терапевтичний та фармацевтичний аспекти, тоді як EPhMRA здійснює класифікацію **продукції**, головним чином, за показаннями до їх застосування (анатомічну). Вакцини та сироватки разом з препаратами імуноглобулінів відносяться в обох системах до «Загальних протиінфекційних засобів системного застосування» (за системою EPhMRA). Препарати пробіотиків, вітаміни, мікроелементи та мінерали, попри їх потужний вплив на імунну систему, віднесені до класу «Засобів для травного тракту та метаболізму» (за системою ВООЗ та EPhMRA). Багато спільного можна

виявити між цими системами класифікації, враховуючи, що вони мають на меті різні цілі. Класифікація ВООЗ створена з метою міжнародного врегулювання досліджень застосувань лікарських засобів та моніторингу побічної дії ліків. Тоді як EPhMRA мала на меті створити зручну класифікацію для ринкових потреб фармакологічних компаній.

За пропозицією І. В. Ільїнської та співав., імуномодуляторні препарати слід спочатку розділяти за природою на *синтетичні*, *природні* та *напівсинтетичні* (комбіновані) імуномодулятори. Серед природних імуномодуляторів **за походженням** надалі вирізняють речовини *ендогенного* та *екзогенного* походження. Треба також враховувати, що для багатьох природних імуномодуляторних речовин було створено **синтетичні аналоги** — штучно синтезовані речовини з точно визначеним складом, які за біологічною дією не відрізняються від прототипу, тому їх доцільно відносити до відповідної групи природних імуномодуляторів. Однак, слід окремо виділити групу *хімічно-чистих* імуномодуляторних препаратів, синтетичних речовин, які не є аналогами імунотропних речовин природного походження (наприклад, деякі індуктори інтерферону, цитостатики, поліоксидоній та ін.).

**Ендогенні імуномодулятори** — речовини, які продукуються і секретуються клітинами самого макроорганізму під час імунної відповіді та регулюють її спрямованість та інтенсивність. До них відносяться:

- 1) препарати кістковомозкового походження: мієлопіди;
- 2) препарати тимусного походження: тималін, тимозин та ін.;
- 3) цитокіни: інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин та ін.;
- 4) імунореагенти, які беруть участь в імунному процесі: комплемент, ферменти, захисні білки сироватки крові, гормони тощо;
- 5) цитомедіни: спленін, берлопентин, кортексин, епітеламін та ін.

**Екзогенні імуномодулятори** — речовини, що мають рослинне, бактеріальне, грибне походження, та неорганічні речовини природного походження; вони є активаторами вродженого та індукторами набутого імунітету в організмі людини і вищих тварин:

- 1) речовини органічної природи: білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, комплекс білків та нуклеїнових кислот, ліпополісахариди, полісахариди та інші речовини рослинного та мікробного походження та синтетично отримані;
- 2) речовини неорганічної природи: мінеральні колоїди (гідрооксид алюмінію, фосфат алюмінію та ін.), розчинні сполуки (хлористий кальцій, алюмінієві квасці), кристалоїди (кварцевий порошок), вітаміни та мікроелементи;
- 3) складні сполуки: ад'ювант Фрейнда, мікробні клітини, молоко, поєднання ліпідів з мінеральними сорбентами та ін.

Незалежно від природи та джерела походження, екзогенні та ендогенні імуномодулятори можуть мати як стимулюючий (імуностимулятори), так і пригнічувальний (імуносупресори), як специфічний, так і неспецифічний вплив на імунітет. Нерідко ефект імуномодулятора залежить від дози, в якій

його застосовують. Найбільш складно, з імунофармакологічної точки зору, класифікувати медичні препарати з урахуванням їх впливу на ту чи іншу ланку імунітету, оскільки більшість препаратів будуть віднесені одночасно до кількох груп. Виділяють препарати центральної регуляції імунітету; препарати, що відновлюють гуморальний імунітет; препарати, що відновлюють систему нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів-макрофагів; неспецифічні стимулятори імунної відповіді; антиалергічні засоби тощо.

Доцільно виділити групу так званих **медичних імунобіологічних препаратів** (для системного та місцевого застосування), до яких включені вакцини, анатоксини, сироватки, імуноглобуліни, алергени, бактеріофаги та пробіотики. Названі категорії препаратів, окрім пробіотиків та алергенів, є профілактичними та лікувальними засобами, фармакологічна дія яких в першу чергу направлена на активацію імунітету до певного збудника захворювання, або ж спрямована на елімінацію останнього з організму. Імунотропні ефекти пробіотиків на даний час активно вивчаються та включають цілий спектр різноманітних впливів. Однак, імуномодуляторна дія більшості представників даної групи не є визначальним фактором при їх призначенні.

Серед **імуносупресорних препаратів** за походженням прийнято розрізняти шість основних груп: антиметаболіти, стероїди, алкілувальні сполуки, алкалоїди, антибіотики та біологічні імуносупресорні препарати (сироватки та імуноглобуліни). За механізмом дії імуносупресорні препарати поділяють на:

1. Інгібітори експресії генів лімфоцитів;
2. Інгібітори лімфоцитарного сигналіngu;
3. Цитотоксичні агенти (антиметаболіти та алкілувальні сполуки);
4. Інгібітори цитокінів (інгібітори фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1 та ІЛ-2);
5. Антитіла проти специфічних молекул імунних клітин;
6. Інгібітори адгезії імунних клітин;
7. Толерогени чи інгібітори коstimуляції клітин імунної системи;
8. Інші (імуноглобулін людини антирезус Rho(D)).

Нарешті, потрібно згадати про лікарські препарати з імунокорегуючою дією, що відносять до різних фармакологічних груп: анаболічні стероїди, стимулятори еритропоезу, стимулятори лейкопоезу, метаболічні засоби, ентеросорбенти, гепатотропні засоби, засоби парентерального харчування, коректори кислотно-основного стану, ноотропи, анксиолітики або транквілізатори, метилксантини, антигіпоксанти та ін. Перелік таких лікарських препаратів збільшується щорічно по мірі дослідження та впровадження у лікарську практику все нових фармакологічних засобів. Часто імуномодуляторним властивостям таких засобів не приділяють належну увагу, а можливість їх застосування з метою імунокорекції встановлюється набагато пізніше, після їх впровадження в інших сферах клінічної фармакології та медицини.

### 14.3.2. Характеристика основних представників мікробних імуномодуляторів, які стимулюють процеси імунітету

**Мікробні імуномодулятори** — гетерогенна група імуотропних лікарських засобів виготовлених на основі бактеріальних клітин або мікроскопічних грибів, їх складових компонентів, похідних або синтетичних аналогів мікробних компонентів. Сучасні препарати цієї групи зазвичай складаються зі стандартизованих лізатів або екстрактів різних штамів бактерій чи мікроскопічних грибів, та застосовуються для неспецифічного стимулювання імунної системи.

Як було зазначено, перші речовини мікробного походження почали досліджувати у 60-х роках XIX століття (табл. 14.13) Однак, задовго до цього, ще на початку XVIII століття, було відомо про терапевтичний ефект деяких інфекційних хвороб на злоякісні процеси. Перші спроби дослідників застосувати бактеріальні похідні з метою лікування онкологічного захворювання саркоми датовані 1850-ми роками, коли В. Буш, а пізніше і В. Б. Колі, досліджували бактеріальні токсини  $\beta$ -гемолітичного стрептококу групи А та екстракт культури *Serratia marcescens* (що був відомий на той час як «токсин Колі»). Завдяки активним дослідженням та успіхам у застосуванні бактеріальних похідних в імунотерапії пухлин, В. Б. Колі називають «батьком імунотерапії». Хоча на той час вже було зроблено припущення про можливість впливу на організм ендотоксинів грамнегативних бактерій (таких родів, як *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Neisseria* та *Haemophilus* spp.).

Ліпополісахарид (ЛПС) з рядом протеїнів і фосфоліпідів складає макромолекулярний комплекс ендотоксину бактерій. Здатність ЛПС впливати на організм людини та експериментальних тварин було вперше охарактеризовано у 1865 році Т. Більротом. Ендотоксин, як складовий компонент клітини грамнегативних бактерій, вперше описав Р. Пфайффер у 1892 р. Молекула ЛПС складається з трьох елементів: ліпиду А, що відповідає за імуностимуляторні та токсичні властивості ЛПС; мозкової частини, що утворена олігосахаридами; О-ланцюга (О-полісахариду), що складається з вуглеводних одиниць і зумовлює антигенну специфічність. Було помічено, що ЛПС здатний посилювати фагоцитарну активність клітин імунної системи, а це потенційно може відігравати захисну роль для організму. При цьому, ендотоксин в першу чергу відомий своїми токсичними впливами (лихоманка, діарея, гіпотензивний шок, внутрішньосудинна коагуляція, множинна відмова внутрішніх органів), за які відповідальним є його ліпідна складова. Такі симптоми ідентичні проявам септичного шоку на тлі грамнегативного сепсису. В той же час, полісахаридна частка, що містить залишки галактози та манози, є нетоксичною та володіє імуномодуляторним ефектом, описаним для цілісних молекул ЛПС. ЛПС неспецифічно активує В-лімфоцити (як поліклональний мітоген), а також макрофаги, і слабо — Т-лімфоцити. У випадку активації макрофагів, ЛПС з'єднується у крові зі специфічним циркулюючим білком, утворюючи комплекс. Останній активує макрофаги через рецептор CD 14, що

експресується на поверхні фагоцитарних клітин. Стимульовані ЛПС макрофаги і моноцити продукують прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ . Наявність імуностимуляторних властивостей у ЛПС є однією з причин спроб його використання у лікуванні пухлин людини. Однак, у зв'язку з вищезгаданими побічними ефектами, постає необхідність екстрагувати з ЛПС біологічно активні складники з обмеженою токсичністю або вводити ЛПС внутрішньопухлинно.

Одним із перших імуномодуляторів бактеріального походження можна вважати живу атенуйовану вакцину *Bacillus Calmette — Guerin* (BCG), що була отримана з *Mycobacterium bovis* та вперше застосована для імунізації людини в 1921 р. Вакцина забезпечує ефективний імунний захист проти туберкульозу при імунізації у дитячому віці. Завдяки потужному впливу вакцини на різні ланки імунної системи, зокрема стимуляторному ефекту на продукцію інтерферону-гамма (ІФН- $\gamma$ ), активуючій дії на Т-хелперні клітини 1 типу (Тх1), активаційному впливу на функціональну активність клітин вродженого імунітету, передусім моноцитів і макрофагів, BCG знайшла своє використання також у онкологічній практиці та показала високу ефективність у імунотерапії раку сечового міхура (з 1977 р.). Вбиті клітини туберкульозних бактерій входять до складу повного ад'юванту Фрейнда, що забезпечує посилення імунної відповіді на введений одночасно з ним антиген. Ад'ювант відомий з 1937 року та на даний час використовується активно лише у експериментах на тваринних моделях у зв'язку з його високою токсичністю.

Окрім BCG, є багато інших препаратів бактерій з властивостями ад'ювантів та імуностимуляторними ефектами, наприклад *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium parvum*), *Corynebacterium granulosum*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*. Класичним представником імуномодуляторних бактеріальних препаратів є інактивована температурою або формальдегідом *Propionibacterium acnes*. Імуномодуляторні властивості суспензії цієї бактерії вперше були досліджені А. Р. Прево та колегами у 1963 р., при цьому було виявлено її здатність стимулювати функції макрофагів. Пізніше різні штами мікроорганізму було використано в протипухлинній імунотерапії різних видів пухлин (меланоми, раку легень, яєчників та ін). Результатами величезної кількості досліджень було охарактеризовано імуномодуляторні властивості цього мікроорганізму, серед яких стимулювання синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-12, ІЛ-18, ІФН- $\gamma$ ), активація ефекторних клітин імунітету (Тх1 лімфоцитів, фагоцитів, природних кілерних клітин (ПКК)), що пояснюють значні успіхи у його застосуванні при злоякісних новоутвореннях. Зараз відомо, що полісахарид *Propionibacterium acnes* модулює імунну реакцію організму подібним до цілісного мікроорганізму чином.

Усі вищезазначені імуномодуляторні засоби умовно відносять до мікробних імуномодуляторів **першого покоління**. До цієї групи також включають такі препарати, як **пірогенал** та **продигіозан**, що є ліпополісахаридами бактеріального походження. Вони широко застосовувались в клініці для стимулювання проти-

бактеріального імунітету. В наші дні протидіозан та пірогенал застосовують дуже рідко з причин їх високої пірогенності та інших побічних ефектів (табл. 14.14).

**Друге покоління** мікробних імуномодуляторних препаратів нараховує десятки засобів, що включають лізати та екстракти бактеріальних клітин або мікроскопічних грибів, їх субклітинні компоненти та комплексні препарати різних мікробних похідних. Переважна більшість препаратів другого покоління є очищеними речовинами, вони не проявляють або мають низьку токсичність та широко застосовуються в сучасній медицині.

До мікробних препаратів **другого покоління** відносять:

1. лізати (*бронхо-мунал, бронхо-ваксом, IRS-19, імудон, субреум, постеризан, солкотриховак*);
2. екстракти (*піцибаніл, біостим, уро-ваксом*);
3. рибосоми (*рибомуніл*);
4. полісахариди грибів (*крестин, лентинан, імунікс, бета-імун*);
5. ліофілізовані убиті мікроорганізми (*респівакс, EqStim*);
6. окремі компоненти мікробної клітини та продукти метаболізму бактерій (*імунферон, сцитовірін, ціановірін-Н, ліастен*);
7. дріжджові полісахариди та продукти метаболізму стрептоміцетів (*нуклеїнат натрію, зимозан, бестатин*).

Одним із перших препаратів цього ряду, який з'явився на початку 40-х років минулого століття, був **зимозан** — комплекс полісахаридів клітинної оболонки харчових дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Вперше описаний Л. Пілмером та Е. Е. Еккером у 1941 році, цей препарат поклав початок вивченню імуномодуляторних властивостей  $\beta$ -глюканів, і відтоді активно застосовується у фізіологічних та імунологічних наукових дослідженнях. Зимозан володіє сильним стимуляторним впливом на фагоцитарні клітини, особливо альвеолярні макрофаги, та стимулює утворення різних цитокінів, головним із яких є продукований гранулоцитами ІІ-8. Тривалий час залишалося невідомим, яка складова препарату відповідає за такий сильний ефект на неспецифічний імунітет. Лише в 1970 р. було ідентифіковано та виділено  $\beta$ -глюкан, а згодом встановлено, що він є основним компонентом цього препарату з імуномодуляторною активністю. Серед найбільш яскравих ефектів  $\beta$ -глюканів можна назвати активацію фагоцитозу та проліферативної активності професійних фагоцитарних клітин, зокрема моноцитів, макрофагів, гранулоцитів та дендритних клітин. Враховуючи виключно важливу роль макрофагів у противірусному та протибактеріальному імунітеті, протипухлинній та протипаразитарній імунній відповіді,  $\beta$ -глюкани розглядаються як потужні стимулятори вродженого імунітету. Позитивним аспектом їх використання є те, що високоочищені препарати  $\beta$ -глюканів проявляють дуже низьку токсичність. Механізм дії  $\beta$ -глюканів пояснюють їх специфічною взаємодією з такими рецепторами макрофагів, як *dectin-1*, *CR-3* (рецептор комплементу 3), *ТІР2* (толл-подібний рецептор, *TLR*, від англ. *Toll-like receptor 2*), лактозилцерамід, скавенджер рецептори. Вони відносяться до

групи патерн-розпізнавальних рецепторів (*pattern recognition receptors*, PRRs), що здатні взаємодіяти з патоген-асоційованими молекулярними послідовностями (ПАМП, від англ. PAMPs — *pathogen-associated molecular patterns*), еволюційно висококонсервативними поверхневими молекулами мікроорганізмів. Взаємодія β-глюканів з названими рецепторами макрофагів призводить до активації поглинання та знищення патогена, виділення хемокинів та цитокінів клітинами (ІЛ-1, ІЛ-9, ФНП-α), інтенсифікації киснезалежного метаболізму фагоцитів (утворення реактивних форм кисню та вільних радикалів — пероксиду водню, супероксидного радикалу, NO та ін.). Ці процеси є ключовими для ініціювання звільнення організму від патогенних мікроорганізмів, а також сприяють ефективній протипухлинній відповіді.

На даний час активно досліджуються імуномодуляторні властивості β-глюканів, які виділяють не лише з дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces octosporus*, *Candida albicans*) та мікроскопічних грибів (*Mucor mucedo*, *Aspergillus niger*), але й бактерій (курдлан з *Alcaligenes faecalis*), вищих грибів (*Pleurotus ostreatus*, *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* та ін.) та водоростей (ламінарин з *Laminaria* sp). На основі деяких із них створені комерційні препарати: фікарін (з морських водоростей), імунікс, бета-іmun, грифолан, склероглюкан та шізофілан (з грибів). Вони також зарекомендували себе в онкологічній практиці як протипухлинні засоби з імуномодуляторною та антиоксидантною активністю.

Велика група препаратів мікробного походження поєднує в собі лізати різних видів умовно-патогенних бактерій, що відносяться в основному до збудників респіраторних інфекцій: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* та ін. Ці препарати мають подвійне призначення: специфічне (вакцинування) та неспецифічне (імуностимулювання). Такі імуностимуляторні препарати здатні підвищувати стійкість організму до кількох видів збудників інфекційних хвороб одночасно. Лікувальний ефект препаратів пояснюється присутністю в них специфічних, характерних для окремих штамів мікроорганізмів, антигенів, а також перехресно реагуючих антигенів з сильною неспецифічною ад'ювантною та імуномодуляторною дією на неспецифічні ланки імунної відповіді. В першу чергу, такі антигени стимулюють місцевий імунітет дихальних шляхів, за рахунок посилення продукції специфічних секреторних антитіл *IgA*. Такі антитіла запобігають прикріпленню патогенів до слизових ободонки та прискорюють їх видалення. Крім того, препарати лізатів неспецифічно активують фагоцитарні клітини, стимулюють синтез інтерферонів та інших прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ФНП-α). Деякі представники цієї групи препаратів застосовують місцево у вигляді аерозолів для інтраназального чи перорального застосування. На даний час існує велика кількість комплексних імуностимуляторів на основі лізатів з умовно-патогенної мікробіоти (табл. 14.14): **IRS-19** та **імудон** (виготовлені із 13 видів мікроорганізмів), **бронхо-мунал** та **бронхо-ваксом** (з 8 видів мікроорганізмів), **субреум** (з 18 штамів *E. coli*), **постеризан** та **уро-ваксом** (*E. coli*), **солкотриховак** (8 штамів *Lactobacillus*). Одним

із різновидів даної групи препаратів є стафілококовий фаговий лізат (*Staphage Lysate*), що містить клітинні компоненти *S. aureus* та полівалентний стафілококовий бактеріофаг. Механізм його дії поєднує неспецифічну імуностимуляцію, специфічну імунопрофілактику та фаготерапію стафілококової інфекції. Застосування препаратів даного класу в комплексній терапії інфекцій дозволяє знизити дози антибіотиків та протівірусних засобів.

Бактеріальні екстракти, як і лізати, широко використовуються як імуномодулятори рецидивуючих інфекцій респіраторного тракту, особливо у дітей. Їх виготовляють на основі поширених бактеріальних патогенів, збудників інфекцій дихальних шляхів. Механізм їх дії подібний до такого у бактеріальних лізатів — в першу чергу, вони є активаторами фагоцитарних клітин. Медичне застосування екстрактів бактерій та грибів дозволене в ряді країн Західної Європи та в Японії, де виготовляють такі відомі препарати, як, наприклад: **ніцибаніл** (OK-432) — екстракт *Streptococcus pyogenes*, **біостим** — глікопротеїн, екстракт із *Klebsiella pneumoniae*, **крестин** (PSK) і **лентинан** (*Lentinex*) — полісахариди грибів *Coriolus (Trametes) versicolor* і *Lentinula edodes*, відповідно. Лентинан, виділений японськими вченими наприкінці шістдесятих років, індукуює протипухлинну активність макрофагів і активує виділення ними цитокінів (ІЛ-1) та колонієстимулювальних факторів (КСФ), стимулює активність ПМК. Крестин (PSK) володіє протипухлинною дією за рахунок стимуляторного впливу на систему прозапальних цитокінів та ефекторні клітини протипухлинного імунітету (ПМК, Т-лімфоцити, макрофаги).

До цієї когорти імуномодуляторних препаратів відноситься вакциноподібний препарат **респівакс**, що містить ліофілізовані убиті бактерії *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Haemophilus influenzae* type b, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Застосовується препарат для імунотерапії та імунопрофілактики хронічних інфекцій дихальних шляхів.

Препарат **рибомуніл** створено на основі рибосом 4-х штамів мікроорганізмів, що найчастіше викликають інфекції дихальних шляхів (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Рибосоми, зберігаючи антигенну специфічність вказаних збудників, проявляють менше побічних ефектів при їх введенні в організм, у порівнянні з лізатами та екстрактами бактерій. Для посилення імуностимуляторного ефекту одним із компонентів рибомуніла є пептидоглікан клітинної стінки *Klebsiella pneumoniae*. Препарат активує синтез ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферонів, ФНП-α з наступною стимуляцією Т-, В-лімфоцитів та ПМК. Вплив на гуморальний специфічний імунітет проявляється у підвищенні синтезу специфічних секреторних імуноглобулінів класу А, а також ІgG і ІgM.

Технологія виготовлення мікробних препаратів включає також інші прийоми, зокрема поєднання імунотропних речовин мікробного та рослинного походження. Таким є комплексний препарат з окремих компонентів мікробної

клітини **імуноферон** (АМЗ) — суміш полісахаридів із клітинної стінки *Candida utilis* та протеїну насіння *Rizinus communis* (рицини). Він широко використовується як імуномодулятор для перорального застосування. Препарат посилює проліферацію лімфоцитів, продукцію ІЛ-2, активність ПКК, стимулює дендритні клітини та В-лімфоцити. Також було виявлено його імунорегуляторні властивості, що проявляються у вигляді послаблення запальних процесів за рахунок пригнічення синтезу прозапальних медіаторів (ІЛ-1 $\beta$ , індуцибельної іНО-синтетази, ФНП- $\alpha$ ). Такі модуляторні пливи переважно опосередковані взаємодією з мононуклерними клітинами крові.

Імуномодуляторні та протипухлинні властивості бактеріальних та грибних лектинів, вуглеводзв'язувальних глікопротеїнів, активно досліджуються у зв'язку з можливістю їх застосування як протипухлинних засобів. Грибні лектини, виділені як з мікроскопічних, так і вищих грибів, їстівних та отруйних, входять до складу великої кількості комплексних препаратів, що застосовуються в протипухлинній терапії та в імуномодуляції, а також включені до складу біологічно активних добавок. Перспектива застосування бактеріальних лектинів в медичній практиці у складі вакцин була продемонстрована на тваринних моделях. Активно досліджуються лектини із азотфіксуючих сапрофітних бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, *Paenibacillus polymyxa* 1460, *Azospirillum brasilense* Sp7, *Bacillus polymyxa* 102 KGU. **Ціановірін-Н** — лектин із мікробоцидною активністю, виділений із ціанобактерії *Nostoc ellipsosporum*, досліджується в якості ефективного противірусного препарату, що здатен інгібувати проникнення вірусу ВІЛ в клітини. **Сцитовірін**, подібно до попереднього, є лектином, ізольованим із ціанобактерії *Scytonema varium*, та завдяки рекомбінантним технологіям отримується з *E. coli*. Цей препарат також відомий своєю значною противірусною дією проти ВІЛ. Обидва препарати розглядаються як можливі противірусні терапевтичні засоби з широким спектром біологічної дії. Серед бактеріальних лектинів досить вивченими є поверхневі лектини групи кишкових умовно-патогенних та патогенних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, роди *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Mycoplasma*). Розглядається можливість використання бактеріальних лектинів у складі не лише протиінфекційних, але і протипухлинних вакцин. В Україні тривалий час досліджуються лектини штамів *Bacillus subtilis*, зокрема із штаму *B. subtilis* В-7025. Він володіє цитотоксичною дією проти пухлинних клітин різного гістогенезу та у складі аутовакцин здатний підвищувати імуногенність останніх. Даний лектин стимулює клітинні імунні реакції за прозапальною спрямованістю, посилює цитотоксичну активність макрофагів, природних кілерних клітин, активує антитілоутворення та продукцію інтерферону, а також пригнічує ріст експериментальних пухлин у тварин.

Пептидоглікан (глюкозамінілмурамілпентапептид) клітинної стінки *Lactobacillus delbrukii* використаний для створення вітчизняного імуномодуляторного препарату **ліастен** (відомий також як бластен). Він успішно застосову-

ється для стимулювання природної резистентності та активації Т- та В-систем імунітету при гострих та хронічних запальних процесах. Механізм його дії обумовлений стимулюванням продукції ІЛ-1, що призводить до підвищення активності макрофагів, кількості та активності Т-лімфоцитів, цитотоксичної активності ПНК. Під його впливом нормалізується лейко- та гемопоез. Доведена його висока ефективність у стимулюванні пригніченої внаслідок онкологічних захворювань імунної резистентності та при променевої хвороби.

Імуномодуляторними ефектами наділені бактеріальні модуліни, зокрема ряд протеїнів фімбрій (або пілей), які *in vitro* стимулюють продукцію епітеліальними клітинами ІЛ-1. Інші модуліни, які зв'язані з клітинною стінкою бактерій, — це неідентифіковані поверхневі протеїни, протеїн А і протеїни теплового шоку деяких мікроорганізмів. Наприклад, білки теплового шоку, отримані від *E. coli*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium bovis*, *M. leprae*, здатні стимулювати накопичення мРНК ряду прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулювального фактору (ГМ-КСФ), ФНП- $\alpha$ . Функцію бактеріальних модулінів виконують також ліпопротеїни, знайдені в цитоплазматичній мембрані як грамнегативних, так і грампозитивних бактерій. Білки зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій — порини — здатні індукувати викид прозапальних та імуномодуляторних цитокінів, включаючи ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП $\alpha$ , ГМ-КСФ, ІФН- $\gamma$ . Ряд позаклітинних продуктів — протеази, екзотоксини та інші позаклітинні білки — також впливають на синтез та вивільнення цитокінів моноцитами або епітеліальними клітинами.

З метою імунотерапії активно застосовують дріжджові полісахариди та продукти метаболізму стрептоміцетів. Для активації клітин кісткового мозку та стимуляції лейкопоезу у медичну практику введений **нуклеїнат натрію**, який також відноситься до препаратів мікробного походження, оскільки він є натрієвою сіллю нуклеїнової кислоти, отриманої з дріжджів шляхом гідролізу та подальшої очистки. Цей препарат містить велику кількість попередників нуклеїнових кислот і сприяє росту та розмноженню практично всіх клітин, що діляться. В подальшому було виявлено, що він здатний стимулювати фактори як вродженого, так і набутого імунітету, зокрема посилювати проліферацію Т- та В-лімфоцитів (активних учасників адаптивної імунної відповіді). Нуклеїнат натрію є першим препаратом в своїй групі, що був дозволений до застосування в медичній практиці не тільки як стимулятор лімфопоезу, але як стимулятор імунітету. Як і всі препарати із групи нуклеїнових кислот, препарат є сильним індуктором ІФН. При цьому необхідно пам'ятати, що синтетичні та природні препарати нуклеїнових кислот, що містять попередники ДНК та РНК, індукують ріст та розмноження як еукаріотичних, так і прокаріотичних клітин. Так, для нуклеїнату натрію показана можливість стимулювати ріст та розмноження бактерій, що може бути небажаним ефектом при його клінічному застосуванні.

Великий досвід накопичено при використанні фільтрату культури *Streptomyces olivoreticuli* та очищеного з нього метаболіту **бестатину** (убенімекс) при лікуванні

раку шлунку та молочної залози. Бестатин є дипептидом, інгібітором амінопептидазної активності, що здійснює стимуляторний вплив на макрофаги, здатний активувати ПКС та потенціювати гуморальну і клітинну імунну відповідь. Крім гальмування росту деяких пухлин, препарат стимулює імунні реакції, порушені в результаті проведення хіміотерапії. Бестатин є малотоксичним препаратом, застосовується в клінічних спробах терапії лейкемій.

Під час досліджень вакцини BCG було встановлено, що найбільшим імуностимуляторним ефектом володів мураміддипептид (МДП), мінімальний компонент пептидоглікану клітинної стінки бактерій. МДП володіє властивостями ПАМП та, при потраплянні в клітини імунної системи, специфічно взаємодіє з внутрішньоклітинними NOD 2-подібними рецепторами (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*, NLR 2). Взаємодія з цими рецепторами призводить до активації каскаду сигналів, що індуюють експресію генів прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , КСФ), молекул адгезії, білків гострої фази, ферментів запалення (НО-синтетази та циклооксигенази). Через причину його високої пірогенності, за рахунок індукції синтезу ІЛ-1, МДП не знайшов застосування в клініці, але згодом були синтезовані його аналоги, які зберігають біологічні властивості природного МДП та не володіють пірогенною активністю. МДП вважається перспективним ад'ювантом для створення вакцин. Одним із перших ліцензованих синтетичних препаратів ряду МДП був препарат **ромуртид** японського виробництва. До його імуномодуляторних ефектів відносять активацію продукції гранулоцитарного колонієстимулювального фактору (Г-КСФ), ІЛ-1, ІЛ-6, що обумовило його використання при онкологічних хворобах як засобу корекції лейкопенії та тромбоцитопенії, спричинених променевою та хіміотерапією. На даний час до медичного застосування також дозволений російський препарат **лікопід**, вперше синтезований у 1977 р. Обидва препарати можна віднести до мікробних препаратів **третього покоління**.

Лікопід складається з природного дисахариду: глюкозамінілмураміла та приєднаного до нього синтетичного дипептиду L-аланіл-D-ізоглутаміну. Такі структури знаходяться в складі пептидоглікану всіх відомих грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Лікопід посилює практично всі функції клітин імунної системи:

- поглинання та знищення мікроорганізмів за рахунок активації лізосомних ферментів та утворення активних форм кисню;
- знищення чужорідних клітин (пухлинних та вірусифікованих);
- експресію HLA-DR антигенів, внаслідок чого посилюється презентація антигенів;
- синтез цитокінів (ІЛ-1, ФНП, колонієстимулювальних факторів).

Зважаючи на такі імуномодуляторні ефекти, лікопід приписують протипухлинні, протизапальні, репараційні, лейкопоетичні, протипухлинні (в експерименті), детоксикаційні, гепатопротекторні властивості.

Наступним кроком в історії розвитку імуномодуляторів мураміддипептидної природи було створення ліпофільних похідних МДП. Одним із представників є препарат **ImmTher**, ліпофільний дисахарид-трипептид, інкапсульований в ліпосоми. Препарат здатний активувати макрофаги, стимулювати продукцію ІЛ-1 $\alpha$  та  $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ФНП- $\alpha$ . Показана його ефективність в імунотерапії онкологічних хвороб, що частково обумовлена стимулюючим впливом на цитотоксичну активність моноцитарних клітин. Подібними імунотропними властивостями володіють також препарати похідні МДП **мурабутид та МТР-PE/MLV**. Вони демонструють сильні імуностимуляторні та протипухлинні ефекти, але на даний час все ще проходять різні етапи клінічних досліджень. Ще одним похідним МДП є речовина **В30-МДП** (6-О-(2-тетрадецилгексадеканол)-N-ацетил-мураміл-L-аланіл-D-ізоглутамін), що також проходить клінічні дослідження як ад'ювант для вакцини проти грипу. Крім цього досліджується ефективність її застосування для протипухлинної вакцинації. Не зважаючи на те, що історія досліджень МДП вже налічує близько 40 років, досі до клінічного застосування допущені лише кілька препаратів на його основі. Серед них **гілмурід** ( $\beta$ -гептилглікозид-МДП), який володіє високою біодоступністю та ефективністю, низькою токсичністю при пероральному застосуванні. Гілмурід посилює функції нейтрофілів, нормалізує концентрацію сироваткових IgA, IgG та IgM, кількість CD4+ Т-лімфоцитів та співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів CD4+/CD8+. Його застосовують при порушеннях імунної системи спричинених хімотерапією злоякісних пухлин, в комплексній терапії гепатиту С. Побічної дії у препарату не зареєстровано.

Основні представники різних груп препаратів мікробного походження та їх головні властивості наведені у таблиці 14.14.

Таблиця 14.14.

## Характеристика препаратів мікробного походження з імуномодуляторними властивостями

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Препарати, які стимулюють процеси імунітету</b>				
<b>Пірогенал</b> (Pyrogenalum), Росія	Бактеріальний ліпополісахарид, отриманий із культури <i>Pseudomonas aeruginosa</i> або <i>Salmonella typhi</i>	Індукує ІФН, імітує ефекти ІІ-1, підвищує здатність макрофагів презентувати антиген В-лімфоцитам, стимулює фагоцитоз макрофагів, підвищує неспецифічну резистентність організму	Бронхіальна астма, псоріаз, хронічна дифузна стрептодермія, дерматози (як стимулятор відновних процесів). Як додатковий неспецифічний засіб в комплексній терапії сифілісу	Підвищення температури, лихоманка, артралгія, міалгія, головний біль та ін.
<b>Продигіозан</b> (Prodigiosanum), Росія	Комплекс ліпополісахаридів з бактерії <i>Serratia marcescens</i> (стара назва — <i>Bacterium prodigiosum</i> )	Стимулює фактори неспецифічної та специфічної імунної відповіді організму, посилює фагоцитоз макрофагів, активність протеолітичних ферментів; індукує утворення ІФН, активує Т-систему імунітету, стимулює антитілоутворення	Стимуляція зниженої імунологічної реактивності організму при хронічних захворюваннях різного генезу, що мляво протікають та погано піддаються лікуванню; при запальних процесах, в післяопераційному періоді та при ранах, що важко загоюються.	Підвищення температури, головний біль, лейкопенія, міалгія, діарея та ін.
<b>Зимозан</b> (Zymosan), США	Полісахариди оболонки дріждів <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Неспецифічно стимулює лейкоцитоз, активує фагоцити та антиген-презентуючі клітини, активує систему комплементу, посилює антитілоутворення та цитотоксичну активність Т-клітин	Лейкопенія для профілактики при променевої хвороби та хіміотерапії пухлин	Можливі алергічні реакції

Продовження табл.14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
Бронхо-мунал (Broncho-munal), Словенія	Ліофілізований лізат бактерій <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> and <i>viridans</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaena</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella (Branhamella) / Neisseria) catarrhalis</i>	Активує гуморальний та клітинний імунітет. Стимулює моноцити та альвеолярні макрофаги. Підвищує кількість Т-л(CD4+), активність ПКК, продукцію ІФН- $\alpha$ та $\gamma$ , ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , Іg класів А, G, М. Стимулює протимікробний імунітет	Вторинні імунодефіцити, що супроводжуються часто рецидивними бактеріальними інфекціями бронхолегеневого апарату. Інфекції, що викликають запальні процеси в носоглотці, легенях. Як засіб профілактики або додаткової терапії при будь-яких інфекціях дихальних шляхів	Гіперчутливість, головний біль, діарея.
ІРС-19 (IRS-19), Бельгія	Лізат бактерій <i>Streptococcus pneumoniae</i> type I–XII, <i>Haemophilus influenzae</i> type B, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria subflava</i> , <i>Neisseria perflava</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> group A, <i>Streptococcus dysgalactiae</i> group C, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus</i> group G.	Активує специфічні та неспецифічні захисні механізми в дихальних шляхах: активність фагоцитозу, збільшення утворення специфічних антитіл — секреторних sIgA, підвищення кількості лізоциму та ІФН	Лікування та профілактика запальних та інфекційних захворювань в області вуха, гортани та носа, верхніх дихальних шляхів: риніт, синусит, ларингіт, фарингіт, тонзиліт, отит, трахеїт, бронхіт. Профілактика ускладнень грипу та інших вірусних інфекцій, профілактика інфекцій при операціях на ЛОР-органах	Гіперчутливість, напади астми та кашлю, підвищення температури тіла, нудота, діарея, бронхіт тощо

Продовження табл. 14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Імудон</b> (Imudon), Бельгія	Суміш лізатів бактерій <i>Streptococcus pyogenes</i> груп А, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i>	Активує фагоцитоз, збільшує вміст лізидиму в слині, сприяє збільшенню кількості анти-тіло-продукуючих клітин, підвищує вміст секреторного імуноглобуліну А в слині, уповільнює окислювальний метаболізм поліморфноядерних лейкоцитів	Запальні та інфекційні процеси в ротовій порожнині, в тому числі еритематозний та виразковий гінгівіт, парадонтит, стоматит, глосит. Виразки, викликані зубними протезами. Профілактика інфекцій при операціях на ЛОР-органах, видаленні зубів та протезуванні. Застосовується з метою імунотерапії в стоматології	Алергічні реакції, реакції з боку шлунково-кишкового тракту, підвищення температури, кашель
<b>Рибомуніл</b> (Ribomunil), Франція	Рибосоми бактерій <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Активує синтез ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІФН, ФНП-α з наступною стимуляцією Т-, В-лімфоцитів та ПКК. Підвищує концентрацію специфічних секреторних імуноглобулінів класу А, а також ІgG і ІgM	Вторинні імунодефіцити, що супроводжуються часто рецидивними бактеріальними інфекціями бронхолегеневого апарату та ЛОР-органів: отит, синусит, риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіти, пневмонії, інфекційно-алергічна бронхіальна астма. Рекомендують з метою профілактики	Алергічні реакції, реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Продовження табл. 14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Уро-ваксом</b> (Уро-Вахот), Швейцарія	Екстракт із <i>E. coli</i>	Активує В-лімфоцити, ПКК, макрофаги; сприяє секреції імуноглобулінів, особливо <i>sIgA</i> (у тварин). Стимулює Т-лімфоцити і сприяє індукції ендогенного інтерферону (у людей)	Запальні процеси сечових шляхів, цистит, піелонефрит, уретрит, асимптоматична бактеріурия. Застосовують разом з антибіотиками, спостерігається посилення їх дії	Алергічні реакції, реакції з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, підвищення температури
<b>Солкотриховак</b> (Solco Trichovac), Швейцарія	Інативовані бактерії 8 штампів <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Активує секрецію імуноглобулінів <i>sIgA</i> , підвищує фагоцитарну активність макрофагів, цитотоксичність Т-лімфоцитів	Профілактика та лікування бактеріального вагінозу та рецидивного трихомоніозу	Алергічні реакції, головний біль, підвищення температури
<b>Ліастен</b> (Liastenum), Україна	Пептидоглікан виділений з клітинної стінки <i>Lactobacillus delbruckii</i>	Стимулює лейкопоез, функціональну активність макрофагів, Т- та В-системи імунітету, посилює синтез ІЛ-1	Інфекції та запалення бронхів і легень, туберкульоз, вторинні імунодефіцити, що супроводжуються лейкопенією, променева хвороба, онкологічні захворювання	Короткочасне підвищення температури, біль у суглобах, місцеві реакції
<b>Нуклеїнаг натрію</b> (Sodium nucleinate), Росія	Продукт гідролізу <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Стимулює лейкопоез, протитинфекційну резистентність організму за рахунок стимулювання макрофагів. Хемоатрактант для лейкоцитів. Діє на Т- та В-лімфоцити опосередковано через активацію макрофагів, підвищує утворення антитіл, покращує	Хронічний паротит, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, ускладнення бронхіальної астми, хронічний вірусний гепатит	Алергічні реакції, брадикардія, пригнічення нервової системи, больові відчуття

Продовження табл. 14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Бестагін</b> (Bestatin), Японія	Метаболіт, виділений з культури <i>Streptomyces olivoreticuli</i>	кооперацію клітин в імунній відповіді. Підвищує рівень ендогенного ІФН за рахунок уривків плазмід дріжджових клітин	Злоякісні новоутворення, вторинні імунодефіцити	Алергічні реакції, реакції з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, алопеція
<b>Лікопід</b> (Licorid), Росія	Синтетичний препарат: діюча речовина — лікарська форма глікозамініла мураміддипептиду (ІМДП), основного компонента клітинної стінки бактерій	Володіє імунокорегуючою, протинфекційною та протизапальною дією. Активує макрофаги, стимулює синтез цитокінів, антитіл, підвищує цитотоксичну активність фагоцитів, ЦТЛ, ПКК	Ігнійно-запальні та хронічні рецидивні процеси, що супроводжуються імунодефіцитними станами. Захворювання органів дихання — трахеїт, бронхіт, пневмонія. Ігнійно-запальні процеси, папілома шийки матки, туберкульоз легень, вагіноз, гострі та хронічні вірусні інфекції, псоріаз, трофічні виразки	Підвищення температури, діарея

Продовження табл. 14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Імунодепресивні засоби (імуносупресори)</b>				
<b>Сандімун</b> (Sandimmun), Швейцарія	Циклоспорин — циклічний ендекапептид, який продукується грибом <i>Beauveria nivea</i>	Пригнічує фосфатазну активність кальциневрину через зв'язування з циклофіліном. Блокує активацію Т-лімфоцитів	Профілактика та лікування реакції відторгнення алотрансплантата	Володіє нефротоксичністю та гепатотоксичністю, також спричиняє нейротоксичні ефекти, призводить до гіпертензії, гіперліпідемії, гіперурикемії. Підвищує ризик інфекцій та онкологічних захворювань
<b>Такрол-здоров'я</b> (Tacrolimus), Україна	Такролімус (FK506) — циклічний макролід, який продукується грибом <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	Пригнічує фосфатазну активність кальциневрину через зв'язування з імунофіліном FKBP-12. Блокує активацію Т-лімфоцитів	Профілактика та лікування реакції відторгнення алотрансплантата	Гіпертензія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, гепатотоксична дія, анемія, ниркова недостатність, головний біль, порушення зору, онкологічні захворювання
<b>Рапамун</b> (Rapamune), США	Сіролімус — циклічний макролід, що продукується актиноміцетом <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Зв'язується з та інгібує протекцію клітинного циклу та перетворює G1 до S-фази. Знижує проліферацію лімфоцитів	Профілактика реакції відторгнення алотрансплантата нирки	Порушення функцій нирок, гепатотоксична дія, анемія, лейкопенія, лімфангіопатія, інфекції.

Закінчення табл. 14.14

Назва препарату, виробник	Діюча речовина препарату	Імуномодуляторні властивості	Показання для застосування	Найбільш виражені побічні ефекти
<b>Мофетилу мікофенолаг</b> (Mycophenolic acid), Україна та Індія	Мофетилу мікофенолаг — 2-морфолино-етилловий ефір мікофенолової кислоти, яка продукується грибом <i>Penicillium griseofraustum</i>	Інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази. Цитостатична дія більш виражена на лімфоцитах, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів великою мірою залежить від синтезу пуринів <i>de novo</i>	Профілактика гострого відторгнення трансплантата у хворих з аlogenними трансплантатами нирки, серця, печінки	Лейкопенія, діарея, сепсис, блювання. Розвиток лімфом та інших злоякісних захворювань. Підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань
<b>Бреднін</b> (Mizogibine, Bredinin), Японія	Нуклеозид імідазол — синтетичний аналог антибіотику гриба <i>Eurotium brevidianum</i>	Пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів за механізмом інгібування інозинмонофосфатдегідрогенази та ГМФ-синтезу	Лікування кризів відторгнення пересаженої нирки. В комбінованій терапії ІgА-нефропатії, системного червоного вовчак, дитячого нефротичного синдрому, в тому числі резистентного до стероїдів	Проявляє мутагенний потенціал та може викликати хромосомні порушення. Порушує функції нирок
<b>15-дезоксиспергуалін</b> (15-deoxyspergualin), США	Дезоксиспергуалін (гусперімум гідрохлорид) — синтетичний аналог спергуаліну, який продукується <i>Bacillus laterosporus</i>	Пригнічує дозрівання Т- та В-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин, порушує презентацію антигенів, змінює продукцію ІЛ-1 та антигенів МНС класу II. Зв'язується з внутрішньоклітинними білками теплового шоку HSP70 та HSP90	Пригнічення стероїд-резистентної реакції відторгнення трансплантатів нирки та печінки. Лікування таких аутоімунних захворювань, як розсіяний склероз та ревматоїдний артрит, васкуліт, гломеруло-нефрит, системний червоний вовчак, запальні хвороби кишечника	Відносно слабкі гепатотоксичні та мієло-супресивні ефекти. Транзиторна лейкопенія, анемія. Рідкісні випадки інфекцій
<b>Спанідін</b> (Spanidin, Gusperimus), Японія				

### 14.3.3. Інфекційні алергени мікробного походження в алерген-специфічній імунотерапії

Тривале протікання інфекційного захворювання та перехід його у хронічний стан може призводити до розвитку алергічних реакцій. Така алергія спричиняється субклітинними компонентами збудника інфекційного захворювання або продуктами його життєдіяльності. В залежності від виду збудника, такі інфекційні алергени можуть потрапити до організму різними шляхами: через дихальні шляхи, шлунково-кишковий чи сечостатеви́й тракт, шкірний покрив. Крім того, зустрічаються випадки алергій на представників умовно-патогенної мікробіоти, а також мікробні компоненти вакцин, при застосуванні яких нерідко реєструють побічну дію у вигляді алергій. Основним методом лікування алергій вважається **алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ)**, яка вже протягом 100 років використовується як десенсибілізуючий метод терапії. АСІТ ґрунтується на пригніченні патологічної імунної відповіді, що залежить від імуноглобулінів класу E (*IgE*) та алерген-специфічних Т-клітин пам'яті, за допомогою контрольованого застосування алергенів. Метод полягає у курсовому (багаторазовому) введенні поступово зростаючих доз алергенів з певним інтервалом часу (1–2 місяці) між введеннями. Як правило, АСІТ проводять у вигляді підшкірних ін'єкцій алергену, але також можливий сублінгвальний (під'язиковий) прийом алергену, внутрішньошкірне чи інтралімфатичне (ін'єкції в пахвинні лімфатичні вузли) введення. Дози препарату алергену та тривалість курсу лікування визначає лікар. Курс лікування може тривати від 4 до 6 місяців, після чого проводиться підтримуюча терапія.

Механізм дії АСІТ пов'язаний з раннім модулюванням Т- та В-клітинної відповіді та включає вплив на ізотипи імуноглобулінів, пригнічення міграції еозинофілів, базофілів та мастоцитів до тканин, а також виділення ними медіаторів запалення. Ключову роль в регуляції імунологічних процесів периферійної толерантності на алергени відіграють регуляторні Т-лімфоцити (Трег). Успішне лікування за допомогою АСІТ передбачає зміну фенотипу алерген-специфічних ефекторних Т-лімфоцитів на регуляторний фенотип Трег. Ці клітини контролюють алерген-специфічну імунну відповідь кількома шляхами: пригнічують дендритні клітини, які сприяють утворенню ефекторних Т-клітин; пригнічують ефекторні Т-лімфоцити; знижують утворення алерген-специфічних *IgE* (реагінів) та індукують утворення антитіл класу *IgG4*; пригнічують активність мастоцитів, базофілів та еозинофілів, а також міграцію до тканин ефекторних Т-лімфоцитів. У процесах встановлення толерантності до антигену під час АСІТ важливу роль відіграють такі цитокіни, як ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), які регулюють утворення специфічних до алергену «захисних» блокуючих антитіл *IgG4* та *IgA2*, відповідно.

Алергени виробляють у вигляді розчинів, що стандартизуються або в одиницях білкового азоту (PNU), що не завжди корелюють з біологічною активністю

препаратів, або методом біологічної стандартизації (в одиницях BU — biological units чи BAU — bioequivalent allergen units). Біологічні одиниці для дорослих складають 6, а для дітей — 4. Існують також інші способи стандартизації екстрактів алергенів. Наприклад, застосовують індекс реактивності (IR, index of reactivity), що становить 17 для дорослих та 9 для дітей, а також наводиться кількість у мікрограмах (мкг) (7 для дорослих та 5 для дітей). Поширеним є використання одиниць стандартної якості (SQ, standardized quality), що складають 5 для дорослих та 3 для дітей, а також алергічних одиниць (AUs, allergy units) (6 для дорослих та 2 для дітей). Крім цього, існують одиниці стандартної терапії (STUs, standardized treatment units) (1 для дорослих, 2 для дітей), терапевтичні одиниці (TUs, therapeutic units) (1 для дітей), одиниці радіоалергосорбентного тесту (RUs, radioallergosorbent test (RAST) units), одиниці японської алергології (JAUs, Japanese allergology unit), чеські одиниці стандарту якості (JSK, Jednotka Standardní Kvality), одиниць/мл (U/ml, units/ml) та вага/об'єм (w/v, weight/volume), що застосовуються зрідка для окремих видів досліджень та експериментальної терапії.

В клінічній практиці алергени застосовують з метою діагностики алергічних захворювань та їх імунотерапії. Серед великої різноманітності існуючих алергенів, мікробні інфекційні алергени складають доволі незначну частку. Бактеріальні алергени в основному є діагностичними препаратами, однак деякі з них використовуються і для специфічної імунотерапії хворих з різними хронічними та рецидивними інфекційно-алергічними захворюваннями.

Найбільш часто сенсибілізація до умовно-патогенних бактеріальних антигенів проявляється при інфекційно-алергічній формі бронхіальної астми, хронічній пневмонії з астматичною компонентою, хронічному інфекційно-алергічному тонзиліті, отиті, синуситі та іншій патології ЛОР-органів, бронхоектатичній хворобі, поліартритах, гастритах, ентеритах та ін. Для діагностики та лікування інфекційної алергії використовують комерційні бактеріальні алергени зі *Staphylococcus aureus*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia rettgeri*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, пневмококової групи мікроорганізмів тощо.

**Бактеріальні алергени** — це алергеноактивна білкова термостабільна фракція супернатанту 6-добових бульйонних культур мікроорганізмів, отримана шляхом осадження оцтовою кислотою з наступним розчиненням осаду в боратно-сольовому буферному розчині. Бактеріальні алергени випускаються у рідкому вигляді. Вони є прозорими чи незабарвленими жовтуватого відтінку рідинами без осаду та сторонніх включень. Бактеріальні алергени не містять консерванту. Препарати бактеріальних алергенів, які стандартизують за білковим азотом, містять від 200 до 1000 PNU. З діагностичною метою бактеріальні алергени вводять строго внутрішньошкірно в об'ємі 0,1 мл. Шкірні реакції враховують-

ся через 24 год (реакція сповільненого типу). Для алергологічної діагностики інфекційних захворювань з клітинними механізмами імунітету застосовують наступні бактеріальні алергени: алерген туберкульозний очищений рідкий у стандартному розведенні для внутрішньошкірного застосування (очищений туберкулін у стандартному розведенні); алерген бруцельозний рідкий для внутрішньошкірного застосування (бруцелін); алерген сибірковиразковий рідкий для внутрішньошкірної проби (антраксин); алерген туляремійний рідкий для внутрішньошкірної проби (тулярин); алерген туляремійний рідкий для нашкірного застосування (тулярин для нашкірного застосування); алерген правцевий рідкий для внутрішньошкірної проби (тетанотоксин); алерген туберкульозний рекомбінантний у стандартному розведенні; алерген сухий очищений з атипових мікобактерій (для ветеринарії), малеїн (для встановлення сапу у тварин, спричиненого *Pseudomonas mallei*).

Сенсибілізація до мікроскопічних грибів може виникати при будь-якому способі їх проникнення в організм людини (респіраторному, ентєральному, контактному, через слизові оболонки і шкірні покриви). Число патогенних грибів, здатних сенсибілізувати організм людини, перевищує 500 видів. В алергологічній практиці найбільш часто чутливість до грибів проявляється в вигляді бронхіальної астми, дерматиту, кропивниці, набряку Квінке.

**Грибкові алергени** — це водно-сольові розчини глікопротеїнів, отриманих із гриба, висушеного та знежиреного ацетоном з наступним екстрагуванням 0,9% розчином хлориду натрію та фракціонуванням етанолом. Грибкові алергени є діагностичними препаратами та призначені для виявлення підвищеної чутливості до відповідних видів пліснявих чи дріжджоподібних грибів у хворих з інфекційно-алергійними захворюваннями. У даний час випускають плісняві та дріжджові алергени з наступних видів мікроорганізмів: *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus nigricans*, *Alternaria tenuis*, *Fusarium oxysporum*, *Cladosporium herbarum*, *Mucor pusillus* та ін.

Інфекційні алергени є складовою частиною інших видів алергенів, наприклад домашнього, готельного або бібліотечного пилу. В побуті алергени, особливо алерген домашнього пилу, володіють високою сенсибілізуючою активністю, внаслідок чого є провідними етіологічними факторами atopічних алергічних захворювань (бронхіальна астма, астматичний бронхіт, кропивниця, набряк Квінке, вазомоторний риніт). Однак, алергенні властивості домашнього пилу, головним чином, залежать від представників акарофауни житла. Алергени з домашнього пилу та бібліотечного пилу відносяться до групи побутових алергенів, що за своїм призначенням є одночасно і діагностичними, і лікувальними препаратами. Виняток складає алерген з бібліотечного пилу, який застосовується лише для діагностичних цілей. Вказані алергени є водно-соловими розчинами білково-полісахаридних комплексів, що екстраговані з відповідної сировини.

В Україні Вінницьке підприємство ТОВ «Імунолог» серед інших видів алергенів виробляє препарати алергенів грибів «Алергени грибкові (Allergena e fungi)»

(у вигляді розчину алергену 1000 PNU/мл) з таких мікроорганізмів, як *Alternaria alternata*, *Aspergillus mixt*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium*, *Monilia sitophila*, *Penicillium*, а також «Мікст-алергени побутові у вигляді драже» для АСІТ.

Також у вітчизняній медичній практиці з лікувальною метою в АСІТ для перорально-сублінгвального застосування використовують екстракти алергенів чеського виробництва фірми «СЕВАФАРМА а.с.». Різні види алергенів входять до складу препаратів даного виробника, зокрема алергени бактерій: суміш алергенів представників верхніх дихальних шляхів та нижніх дихальних шляхів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria pharyngis*, *Haemophilus influenzae*), суміші проти акне (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*), та алергени інших бактерій (*Escherichia coli*, *Escherichia coli* var. *haemolytica*, *Proteus vulgaris et mirabilis*, *Aerobacter* (genus)/*Enterobacter*/, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Klebsiella* sp., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*). Препарати на основі алергенів грибків, що отримують з представників пліснявих та дріжджових грибів (*Alternaria* sp., *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium* sp., *Fusarium* sp., *Chrysonilia* (*Monilia sitophila*), *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Mucor* sp., *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*), розділяють за призначенням на протикандидозні, проти побутової та зовнішньої плісняви, тощо. Також відомі препарати російського виробництва.

#### 14.3.4. Імуносупресорні препарати мікробного походження

Імуносупресорні препарати, що здатні пригнічувати імунну відповідь, як зазначалося раніше, застосовують при алергічних та аутоімунних захворюваннях, а також при трансплантації органів чи тканин. Препарати мікробного походження з імуносупресорною дією відносяться до групи антибіотиків. Потрібно відмітити, що деякі препарати, які прийнято відносити до імуносупресорів, здатні проявляти також стимуляторний вплив на певні ланки імунної системи при застосуванні їх у низьких дозах (наприклад, антибіотик актиноміцин-D).

Мікробні імуносупресори з'явилися в 80-х роках минулого століття та вважаються препаратами другого та третього покоління, що були введені в практику слідом за азатиоприном та кортикостероїдами. Механізм їхньої дії полягає в пригніченні сигналізу лімфоцитів, що запобігає активації і проліферації імунних клітин.

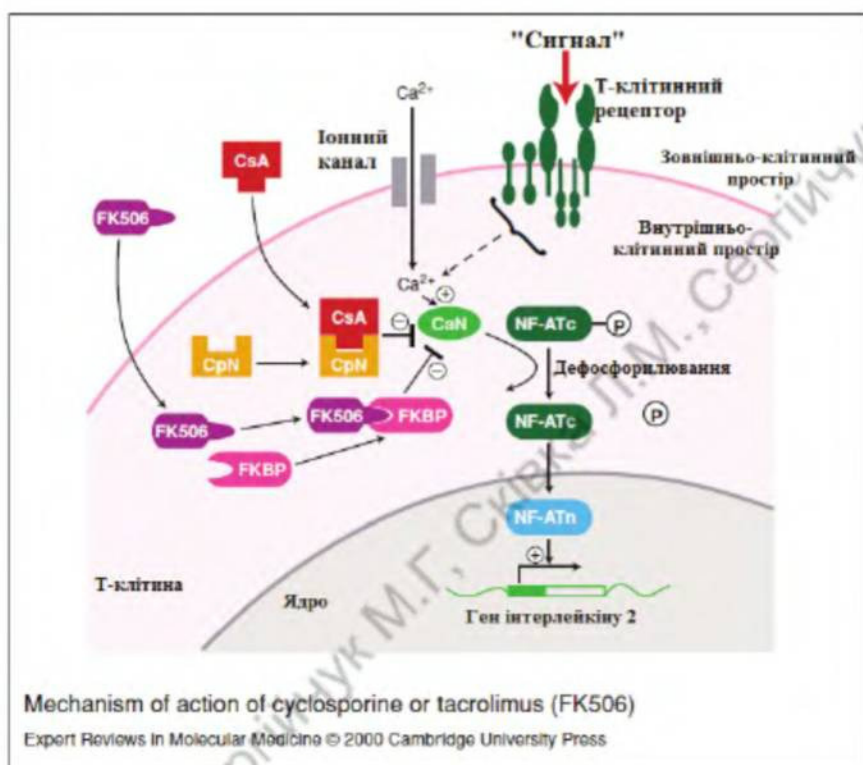
Антибіотик **циклоспорин** (циклоспорин А), що входить до складу препаратів *сандіmun* та *сандіmun неорал*, а також *консупрен*, є одним із перших імуносупресорів, застосованих при трансплантаціях. Його було допущено до застосування в 1982 році. Циклоспорин є циклічним ендекапептидом (складається з 11 амінокислот), що продукується грибом *Beauveria nivea* (стара назва — *Tolyocladium inflatum*). Також існує синтетичний аналог цього антибіотику. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням кальциневрину (рис. 14.25). Циклоспорин специфічно

зв'язується з білком циклофіліном, цитоплазматичним білковим рецептором родини імунофілінів. Утворений комплекс циклоспорин-циклофілін зв'язується з кальциневрином, інгібуючи  $\text{Ca}^{2+}$ -залежне дефосфорилювання цитозольного компонента ядерного фактору активації Т-клітин NFAT (*nuclear factor for activated T-cells*). Це в свою чергу призводить до блокування транскрипції генів ІЛ-2 та генів інших лімфокінів. Відбувається пригнічення «ранніх» генів активації Т-лімфоцитів, котрі контролюють продукцію таких цитокінів, як ІЛ-3, ГМ-КСФ, ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  та ін. Тільки в дефосфорилюваному вигляді фактор NFAT транслокується в ядро та взаємодіє з ядерними компонентами необхідними для активації Т-лімфоцитів. Фізична взаємодія кальциневрину з комплексом циклоспорин-циклофілін призводить до втрати фосфатазної активності першого, що запобігає дефосфорилюванню NFAT та його потраплянню в ядро. При цьому Т-лімфоцити втрачають здатність до активації під впливом специфічних антигенних стимулів. Також циклоспорин підвищує експресію ТФР- $\beta$ , білка, який інгібує Т-клітинну проліферацію індуквану інтерлейкіном ІЛ-2 та пригнічує утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ). Така вибіркова дія антибіотика на продукцію ІЛ-2 та активацію Т-клітин є підґрунтям для його застосування при захворюваннях із запальною компонентою та аутоімунних хворобах.

Циклоспорин застосовують при пересадках органів, таких як нирка, печінка, серце, ревматоїдному артриті та псоріазі, синдромі Бехчета, ендогенному увеїті, атопічному дерматиті. Антибіотик проявляє значну побічну дію на функції нирок, володіє нефротоксичністю та гепатотоксичністю, також спричиняє нейротоксичні ефекти, призводить до гіпертензії, гіперліпідемії, гіперурікемії. Виявлено вплив на метаболізм глюкози та діабетогенні ефекти. При застосуванні препаратів на основі циклоспорину підвищується розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів з трансплантацією, також через імуносупресорний вплив зростає ризик розвитку злоякісних захворювань, особливо лімфопроліферативних та раку шкіри. Сандімум неорал є вдосконаленою формою циклоспорину А, яка отримана за мікроемulsionною технологією. Він володіє покращеними характеристиками всмоктування та кращою фармакокінетикою.

Циклічний макролід з імуносупресорними властивостями, отриманий японськими фахівцями в 1985 році з *Streptomyces tsukubaensis* та відомий під назвою **такролімус** (препарати — FK506, *такролімус*, *програф*, *такрол-здоров'я*, *адваграф*, *вінграф*, *протопик*, *таграф*), започаткував еру імуносупресорів третього покоління. Його механізм дії подібний до циклоспорину: він інгібує Т-клітинну активацію, інгібуючи функції кальциневрину (рис. 14.25). Однак, такролімус зв'язується з іншою внутрішньоклітинною молекулою FK506-зв'язувальним білком-12 (FKBP-12, FK506-binding protein-12), імунофіліном, що структурно подібний до циклофіліну. При цьому формується комплекс такролімус-FKBP-12- $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулін, який пригнічує фосфатазну активність кальциневрину. Послідовність подальших подій блокування активації Т-клітин є подібною до такої для циклоспорину. Застосовують даний антибіотик для профілактики

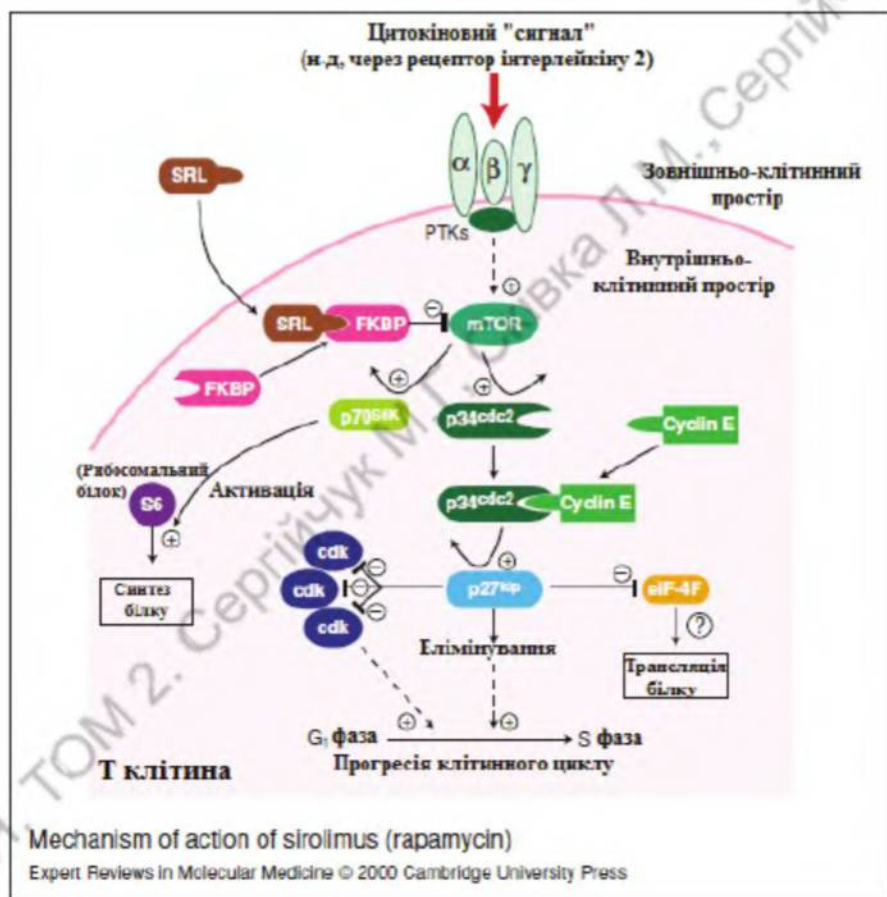
відторгнення трансплантованих органів (нирка, печінка, серце). Всі токсичні ефекти циклоспорину характерні також для такролімусу. Аналог такролімусу — *такрол-здоров'я* — виробляє в Україні ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (м. Харків).



**Рис. 14.25.** Механізм дії циклоспорину і такролімусу (FK506) [Cambridge University Press, 2000]. Примітка: CaN — кальциневрин, CpN — циклофілін, CsA — циклоспорин А, FKBP — FK506-зв'язувальний білок, NF-ATc — цитоплазматичний компонент ядерного фактору активованих Т-клітин, NF-ATn — ядерний компонент ядерного фактору активованих Т-клітин

Циклічний макролід **сіролімус** (препарати *рапаміцин*, *рапамун*), який був виділений з актиноміцетів *Streptomyces hygroscopicus*, у 1989 році був запропонований як імуносупресор для застосування при пересадках органів з метою пригнічення відторгнення трансплантатів. Подібно до попередніх двох антибіотиків, сіролімус зв'язується з внутрішньоклітинною білковою молекулою лімфоцитів FKBP-25, що також є представником білків імунофілінів (рис. 14.26). Утворений комплекс не впливає на активність кальциневрину, а зв'язує та інгібує протеїнкіназу mTOR (*mammalian target of rapamycin* — мішень рапаміцину у ссавців), яка є ключовим ферментом клітинного циклу. Пригнічення цієї кінази блокує

прогресію клітинного циклу та перехід від G1 до S-фази. Сіролімус проявляє широкий спектр ефектів на клітинну та гуморальну імунну відповідь, опосередковану T- та B-лімфоцитами, знижуючи проліферативну відповідь клітин на ІЛ-2 та ІЛ-4, відповідно. Він здатний пригнічувати реакцію відторгнення *in vivo*, запобігає оклюзії судин та знижує локальну проліферацію клітин. Побічна дія препарату включає порушення функції нирок, анемію, лейкопенію, лімфангіому. **Еверолімус** (препарати *зортресс*, *евертор* та *цертікан* в трансплантаційній практиці, *афінітор* та *вотубія* в онкології) є аналогом рапаміцину з подібними до нього механізмом дії та побічною дією.



**Рис. 14.26.** Механізм дії сіролімусу (рапаміцину) [Cambridge University Press, 2000]. Примітка: cdk — циклін-залежні кінрази, Cyclin E — циклін E, eIF-4F — еукаріотичний фактор ініціації, FKBP — FK506-зв'язувальний білок, mTOR — протеїнкіназа мішень рапаміцину у ссавців, p27kip — білок інгібітор кіназ Kip1, p70S6K — протеїнкіназа S6 з MM 70 кД, p34cdc2 — циклін-залежна кінказа, PTKs — протеїнові тирозинкінази, SRL — сіролімус

Оскільки препарати цієї групи продемонстрували пригнічувальний вплив не лише на проліферацію клітин імунної системи, але також інгібували поділ інших типів клітин, це обумовило їх впровадження в онкологічну практику. Антипроліферативні властивості сіролімусу продемонстровані у пацієнтів з саркомою Капоші, яким проводили трансплантацію нирки. З введенням даного препарату пов'язують знижений ризик розвитку посттрансплантаційних злоякісних новоутворень.

**Мікофенолова кислота** вперше виявлена ще у 1893 році В. Gosio як антибіотичний продукт метаболізму грибів *Penicillium revicomcompactum*, що продукувалася ними проти бактерій *Bacillus anthracis*. Відтоді описано противірусні, протигрибні, протибактеріальні, протипухлинні та протипсоріатичні властивості цієї речовини. Однак, найбільш відомою вона стала завдяки своїм імуносупресорним ефектам. Антибіотик є активним компонентом імуносупресорних препаратів *селлсепт*, *міфортік* та багатьох інших. У 1982 році одержаний 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти — **мофетилу мікофенолат** (препарати *алміфорт*, *міфенакс*, *мофілет*, *імуфет*). Механізм дії даних сполук полягає в пригніченні синтезу пуринів (рис. 14.27).

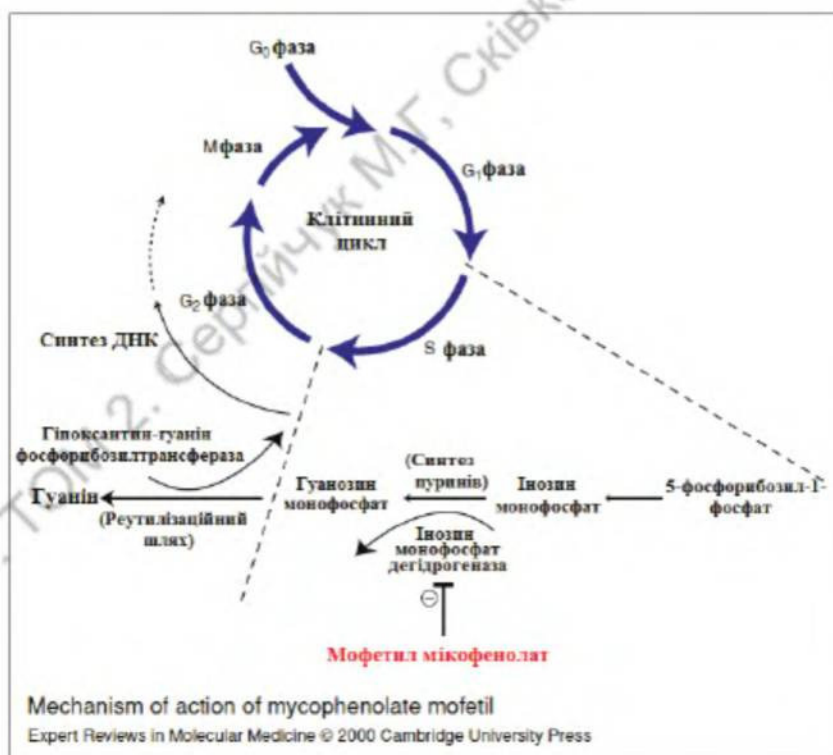


Рис. 14.27. Механізм дії мофетилу мікофенолату [Cambridge University Press, 2000]

З огляду на це, даний антибіотик доцільно віднести до групи антиметаболітів, що знижують проліферацію лімфоцитів. В організмі мофетилу мікофенолат перетворюється шляхом гідролізу на мікофенолову кислоту, яка є селективним неконкурентним та оборотним інгібітором інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМД), ключового ферменту в процесі утворення пуринів *de novo*. Т-лімфоцити та В-лімфоцити надзвичайно залежні від цього шляху утворення пуринів, тому дана речовина селективно діє на ці клітини, пригнічуючи їх проліферацію та функції, включаючи антитілоутворення, клітинну адгезію та міграцію. Крім того, сильнішим є вплив препарату на ІМД типу II, що переважно міститься в лімфоцитах, порівняно з нейтрофілами, тому на останні не виявлено подібного імуносупресорного впливу.

Препарат володіє профілактичною дією, що пригнічує гостру реакцію відторгнення пересаженого органу. Використання в комплексі з іншими препаратами сприяє легшому протіканню гострих кризів відторгнення (легені, нирка), що важко піддаються купуванню. До побічних ефектів мофетилу мікофенолату відносять анемію та лейкопенію, діарею, нудоту, асоційований з цитомегаловірусами сепсис.

В Україні фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) виробляє препарат «Мофетилу мікофенолат», аналогом якого є «Мофілет» виробництва ТОВ «Люм'єр Фарма» (м. Київ).

**Мізорибін** (препарат *брединін*) — імуносупресор, який був зареєстрований у Японії у 80-х роках минулого століття та за будовою є нуклеозид імідазолом. Речовина виділена у 1974 році з культуральної рідини мікроскопічного гриба *Euipenicillium brefeldianum*. Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику на території Японії для лікування кризів відторгнення пересаженої нирки, в країнах Європи та Північної Америки він досі не був зареєстрований. Продемонстрований його пригнічувальний вплив на проліферацію Т-лімфоцитів за механізмом інгібування ІМД, що подібний до такого у мікофенолової кислоти, однак, для мізорибіну характерна менш виражена селективна дія. Мізорибін також пригнічує ГМФ-синтезу. Мізорибін перетворюється в організмі на мізорибін-5-монофосфат і у такій формі є активним інгібітором синтезу гуанінових рибонуклеотидів. Він проявляє таку ж імуносупресорну дію як азатіоприн, однак володіє меншими гепато- та мієлотоксичними ефектами. Препарат має мутагенний потенціал та може викликати хромосомні порушення, що, ймовірно, пов'язані із порушенням системи репарації ДНК. Окремі повідомлення вказують на пошкодження функції нирок після застосування препарату. Препарат також знайшов застосування у комбінованій терапії ІgА-нефропатії, системного червоного вовчаку, дитячого нефротичного синдрому, в тому числі резистентного до стероїдів.

Препарат **дезоксиспергуалін** (**15-дезоксиспергуалін**, та його похідне **дезоксиметилспергуалін**) є новітнім імуномодулятором, аналогом спергуаліну, антибіотику з протипухлинним ефектом. Останній був виділений із культу-

ральної рідини *Bacillus laterosporus* у 1981 році. Про імуносупресорні властивості дезоксиспергуаліну стало відомо у 1985 році, відтоді його біологічна дія була досліджена детально, однак механізм дії поки залишається нерозкритим. Припускають, що він зв'язується з внутрішньоклітинними білками теплового шоку (HSP70 та HSP90), різноманітність функцій яких вказує на їх належність до імунофілінів. Препарат пригнічує дозрівання Т- та В-лімфоцитів, макрофагів, активацію та проліферацію дендритних клітин, під його впливом порушується презентація антигенів антиген-презентуючими клітинами (АПК), змінюється продукція ІЛ-1 та антигенів МНС класу II. Показана його здатність пригнічувати Т- та В-клітинні реакції відторгнення трансплантату, гуморальний та клітинний імунітет *in vivo*. Препарат інгібує прогресію клітинного циклу в G1 фазі та пригнічує ангиогенез пухлин. В клінічних дослідженнях при застосуванні препарату виявлена можливість пригнічення стероїд-резистентної реакції відторгнення (нирка та печінка). В країнах Європи проведені спроби його використання при лікуванні таких аутоімунних захворювань, як розсіяний склероз та ревматоїдний артрит. Перевагою препарату є його гарна переносимість. Антипроліферативна дія препарату також стала підставою для досліджень його застосування при лімфомах. У Японії виробляють кілька нових синтетичних аналогів 15-дезоксиспергуаліну з імуносупресорними властивостями, активність яких пригнічувати відторгнення трансплантату було показано в експериментах. Також відомий препарат *спанідін* (*гусперімум*), синтетичний аналог спергуаліну, який був апробований при таких аутоімунних захворюваннях, як васкуліт, гломерулонефрит, системний червоний вовчак, запальні хвороби кишечника (коліти). Препарат також проявляє протибактеріальні та протималярійні властивості.

Імуносупресорні препарати мікробного походження часто застосовують у комплексній терапії разом або окремо з імуносупресорами іншого походження, що відрізняються за механізмом дії. Так, наприклад, циклоспорин та FK-506 за механізмом дії практично ідентичні, тому їх недоцільно використовувати в комбінації. Проте рапаміцин може підсилювати один із вказаних препаратів, зважаючи на його здатність впливати на клітинний цикл через протеїнкіназу mTOR. Інгібітори синтезу ДНК та РНК, мікофенолова кислота та мізорибін, є хорошими кандидатами на впровадження в широку медичну практику, однак, мутагенні ефекти останнього створюють перешкоди на шляху до цього. Адже, при виборі імуносупресорного препарату, в першу чергу потрібно враховувати не лише ефективність його супресорної дії, але й селективність його впливу та відсутність небажаних шкідливих ефектів, що можуть включати високу токсичність. Також необхідно пам'ятати, що тривале застосування імуносупресорів призводить до загального пригнічення імунного захисту, що, в свою чергу, може стати причиною розвитку інфекцій хвороб та злоякісних процесів.

### 14.3.5. Використання мікробних імунomodуляторів у протипухлинній терапії

Ідея використати неспецифічну стимуляцію імунної системи, щоб викликати відторгнення пухлин, вперше була впроваджена майже сто років тому в роботі В. Колі. Дослідник, використовуючи фільтрати бактеріальних культур, досяг бажаного ефекту завдяки вивільненню цитокінів, таких як ФНП і ІФН, та інших факторів, котрі визначають повноцінну імунологічну реактивність.

Клініко-імунологічні дослідження показують, що імунomodулятори мікробного походження чинять позитивний вплив не лише при хронічних запальних та алергічних захворюваннях різної локалізації, а також на систему протипухлинного нагляду. Це стосується, в першу чергу, ефектів імунomodуляторів мікробного походження на функціональну активність ефекторів вродженого імунітету, що здійснюють «першу лінію захисту» організму від чужорідних антигенів.

Останні 60 років відмічені активним використанням *вакцинотерапії* в лікуванні злоякісних новоутворень. Пухлинні антигени, на відміну від інфекційних, не володіють генетичною чужорідністю для організму пухлиноносія (крім пухлинно-специфічних вірусних антигенів) і не формують проти себе виражену імунну відповідь. Тому метою протипухлинної вакцинації, в першу чергу, є формування клітинної імунної реакції на основі цитотоксичних Т-лімфоцитів. Крім того, протипухлинні вакцини спричиняють формування гуморальної імунної відповіді, яка забезпечує попередження формування рецидиву хвороби. Протипухлинна вакцинація проводиться на стадії клінічних проявів захворювання (тобто має лікувальний, а не профілактичний характер, як у випадку вакцинації проти інфекційних захворювань) при високому ступені чутливості злоякісних клітин (в результаті їх відбору), що забезпечує їх виживання і можливість наступного розвитку рецидиву після хірургічного видалення основного масиву пухлини.

На сьогоднішній день розроблено ряд протипухлинних вакцин різного складу, що характеризуються різнобічними властивостями: вакцини на основі цільних аутологічних або алогенних пухлинних клітин, ДНК-вакцини, пептидні вакцини, гангліозидні вакцини, вакцини на основі білків теплового шоку, вакцини на основі АПК тощо.

Антигени пухлин, які входять до складу протипухлинних вакцин, характеризуються недостатньою імуногенністю, що потребує залучення допоміжних факторів у складі вакцинуючого матеріалу. Додавання таких компонентів — ад'ювантів — має на меті утворення депо антигену у місці його введення, активації системи неспецифічного імунітету, підвищення імуногенності пухлинно-асоційованих антигенів (ПАА) для презентації системі адаптивного імунітету і, відповідно, підвищення рівня ефективності всього процесу вакцинації.

Ряд факторів, які використовуються в якості **ад'ювантів**, володіють власною протипухлинною активністю, зокрема, мікробні фактори (починаючи з токсину Coley), зокрема, BCG, та деякі інші.

Механізм дії ад'ювантів полягає у:

- активації АПК;
- сприянні ефективному розпізнаванню, процесингу та презентації ПАА на клітинній поверхні;
- стимулюванні продукції великої кількості цитокінів, необхідних для активації та проліферації хелперних та цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також посиленні останніми цитотоксичного потенціалу;
- сприянні кращій кооперації клітин при імунній відповіді.

Традиційним ад'ювантом, що добре зарекомендував себе у якості імуномодуляторного та протипухлинного засобу, є **вакцина BCG**. У клінічну практику вакцину BCG ввели р. Вілласор і співавтори (1963), яким вдалося поліпшити стан і продовжити ремісії у хворих на рак легенів, молочної залози та ін. Дана вакцина використовується місцево, в тому числі шляхом введення безпосередньо в пухлину, парентерально, а також у складі протипухлинної вакцини.

Вакцина BCG взаємодіє з декількома рецепторами імунної системи, в тому числі TLR2 і TLR4, а також NOD 2. Ці рецептори забезпечують індукування Т-клітинного імунітету: поглинання, процесинг та презентацію антигену дендритними клітинами (ДК) та іншими антиген-презентуючими клітинами (АПК), дозрівання ДК і активацію Т-клітин.

В наш час вакцина BCG використовується при лікуванні раку сечового міхура. Існує декілька препаратів (**вакцина Імурон, Уро-БЦЖ медак**), які містять в своєму складі суспензію живих ліофілізованих мікобактерій BCG.

Живі мікобактерії стимулюють неспецифічну локальну імунну відповідь, що обумовлює протипухлинну активність засобів. Застосування вакцини BCG призводить до активації ДК, гранулоцитів, моноцитів / макрофагів і Т-лімфоцитів (T<sub>H</sub>1), і зростання продукції цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2 і ІЛ-6, ФНП та ІФН (рис. 14.28). Клітинно-опосередкована протипухлинна активність забезпечується активованими макрофагами, ПНК та CD 8+ Т-лімфоцитами.

Крім того, в результаті активації клітин неспецифічного захисту, відбувається активація T<sub>H</sub>2, що призводить до розвитку гуморальної імунної відповіді. Внутрішньоміхурове введення вакцини BCG дозволяє зменшити частоту рецидивів удвічі.

У випадку застосування вакцини BCG в комплексі з вакциною, яка містить у своєму складі пухлинні клітини, механізм дії полягає не тільки у стимуляції продукції протипухлинних цитокінів клітинами імунної системи, а й у сприянні процесингу сумісно введеного пухлинного антигену. Як приклад, вакцину BCG застосовують разом із **GM2 гангліозидною вакциною** при лікуванні хворих на меланому, в результаті чого, збільшується титр IgM анти-GM2 антитіл у більшості хворих, що корелює зі зниженням розвитку рецидивів та збільшенням виживаності.

Ще однією важливою групою сполук, отриманих з клітинної стінки грамнегативних бактерій, є **ліпополісахариди або ендотоксини**. Вони є потужними

мітогенами В-клітин, але також активують синтез ІФН та ФНП Т-клітинами для підвищення клітинної імунної відповіді. Ліпосахарид функціонує в якості ад'юванта вакцини, але вважається занадто токсичним для клінічного застосування. Основний структурний елемент, відповідальний за його токсичні і ад'ювантні властивості є **ліпід А**. В слабкокислих умовах ліпід А може бути гідролізований до монофосфорил ліпід А, який зберігає ад'ювантну активність зі зниженою токсичністю. Молекули ліпід А, що взаємодіють з ТПР4, є одними з найбільш часто використовуваних ад'ювантів у складі вакцин. Одним із перспективних кандидатів є ліпід А з *Salmonella minnesota*.

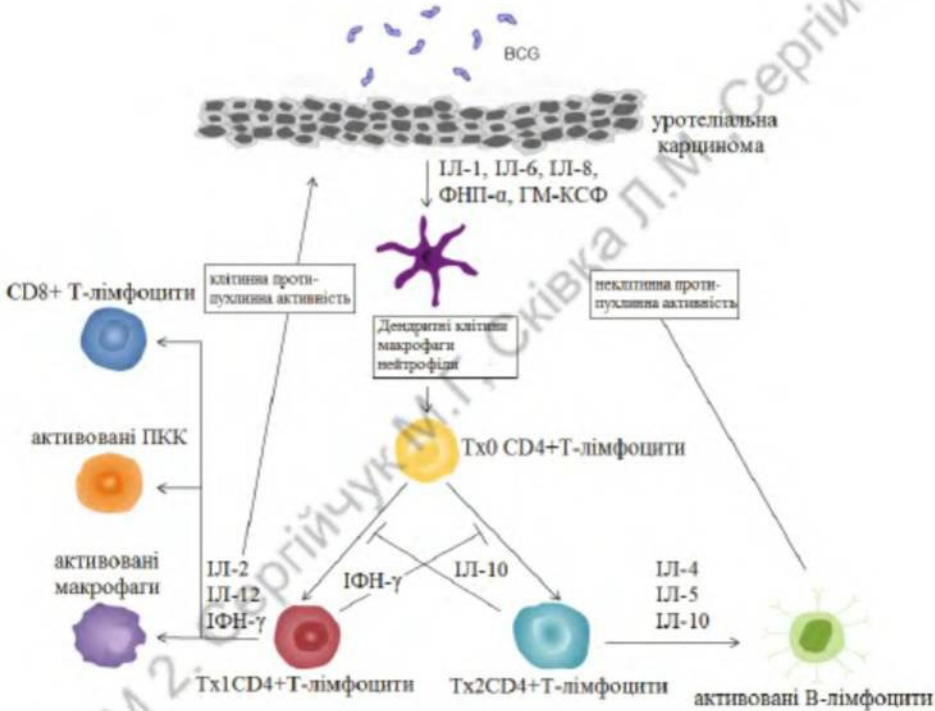


Рис. 14.28. Механізм дії вакцини BCG [Luo Y et al., 2013]

Монофосфорил ліпід А *Salmonella minnesota* та компоненти клітинної стінки *Mycobacterium phlei* є складовими комерційного препарату **DETOX™ adjuvant**, який використовується у складі вакцини проти меланоми **Melacine®** (Corixa Corporation, Канада). Монофосфорил ліпід А використовується як частина ад'ювантої системи (AS 15, AS 02b) у складі **вакцини MAGE-A3** (GSK Biologicals, Бельгія) для лікування недрібноклітинного раку легенів. Монофосфорил ліпід А входить до складу **ліпосомальної вакцини BLP25** (вакцина **Stimuvax™**) (Merck KgaA, Німеччина) для активної специфічної імунотерапії при недрібноклітинному раку легенів.

Механізм дії монофосфорил ліпиду А у складі протипухлинних вакцин полягає у стимуляції антигенспецифічної ланки імунітету, сприянні проліферації Т-лімфоцитів, стимуляції синтезу ІФН- $\gamma$  клітинами імунної системи. Мікробний ад'ювант у складі вакцини підтримує активацію Т-клітинної відповіді індукцією синтезу прозапальних цитокінів через стимуляцію ТПР4.

Бактеріальні культури та їх продукти — ад'юванти, отримані шляхом відбору мікроорганізмів з вихідною протипухлинною активністю і їх наступного пасажу на середовищах з додаванням пухлинних компонентів. Як приклад можна навести фактор із *B. mesentericus* АВ-56, що володіє здатністю вибіркового лізису пухлинних клітин і поєднує в собі властивості ад'юванта і протипухлинного антибіотику. У 1956 р. українським вченим Д. Г. Затулою було вперше встановлено, що бактеріальна культура *Bacillus mesentericus* АВ-56 синтезує у культуральну рідину речовину, яка призводить до гальмування росту солідних та асцитних пухлин у мишей і пригнічує розмноження пухлинних клітин у культурі. Пізніше було встановлено, що модифікація пухлинних клітин нативним фільтратом культуральної рідини *Bacillus mesentericus* АВ-56 призводить до модифікації ПАА, в результаті чого підвищується їх імуногенність. На основі фільтрату культуральної рідини (ФКР) *Bacillus mesentericus* АВ-56 була розроблена технологія виготовлення протипухлинних вакцин, які застосовуються для профілактики рецидивів та метастазів злоякісних новоутворень, після основного лікування онкологічних хворих. З ФКР було виділено активно діючий компонент глікопротеїдної природи, який володіє токсичною активністю до пухлинних клітин. Вакцина, виготовлена на його основі, позбавлена баластних речовин, що можуть спричиняти побічні ефекти.

В наш час використовують **протипухлинну аутовакцину (ПАВ)** (Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. р. Є. Кавецького, Україна), яка готується з пухлинної тканини хворого та продуктів мікробного синтезу (лектинів) *Bacillus subtilis* В-7025. Застосування цієї вакцини індукує у хворого довготривалі імунні реакції, спрямовані на стримування розвитку пухлини та попередження рецидивів і метастазів. Протипухлинна та антиметастатична ефективність цієї вакцини ґрунтується на активації клітин-ефекторів специфічних та неспецифічних протипухлинних реакцій, активації АПК, збільшення продукції цитокінів і т.п. Імунізація ПАВ призводить до збільшення Т- і В-лімфоцитів, у порівнянні з їх кількістю до оперативного втручання. Відмічається збільшення відносного вмісту CD 3+ та CD 4+ субпопуляцій лімфоцитів одночасно зі зниженням кількості CD 8+. Імунізація ПАВ призводить до збільшення продукції ІФН- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП, цитотоксичності сироватки крові.

Протипухлинну активність в експерименті проявляють синтетичні препарати пептидоглікану (ПГ) — мураміддипептид і його похідні. Створено низку аналогів мураміддипептидів, які мають імуностимуляторні властивості. Мураміддипептиду, мінімальному компоненту ПГ, властиві ад'ювантні властивості, здатність стимулювати протиінфекційну резистентність, протипухлинний

імунітет, активувати імункомпетентні клітини та індукувати синтез цілого ряду цитокінів.

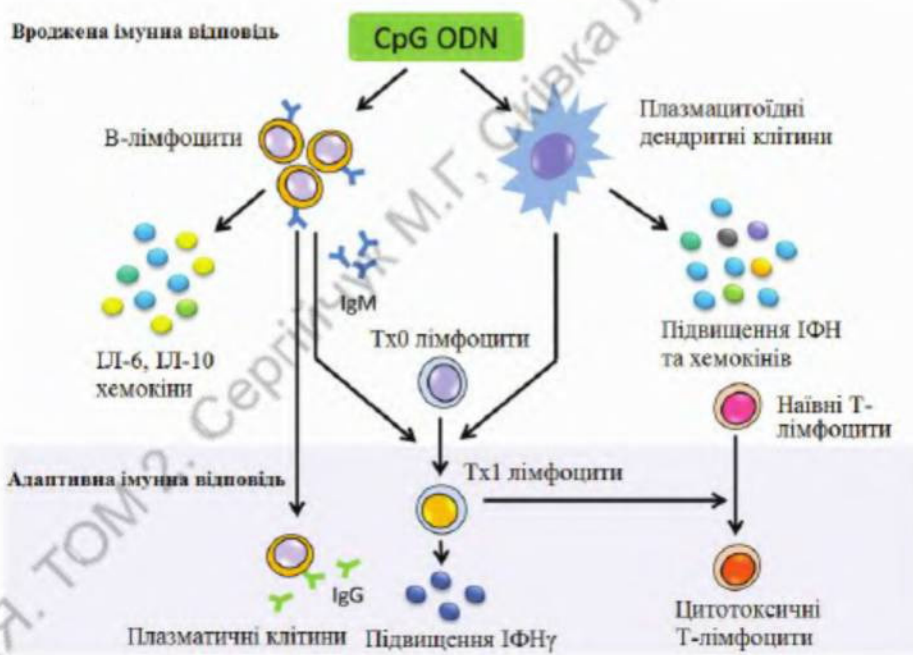
Серед синтетичних похідних ПГ звертають на себе увагу глюкозамініл-мураміддипептиди, які практично не здійснюють токсичної та пірогенної дії. В багаточисленних досліджах як *in vivo*, так і *in vitro*, показана висока ад'ювантна та протекторна активність **лікопиду**, його протипухлинна дія, здатність стимулювати функціональну активність фагоцитуючих клітин та лімфоцитів. На експериментальних пухлинах мишей було показано, що лікопід здатний викликати не тільки гальмування росту, але й некроз сформованих пухлин, а саме саркоми S-180 і меланоми В-16. Цей ефект досягався за рахунок імунomodulatory дії лікопиду, тобто за рахунок активації цитотоксичних клітин, оскільки відомо, що мурамідпептиди здатні *in vitro* індукувати цитотоксичність моноцитів / макрофагів. Свій вклад у протипухлинний ефект могла вносити і здатність лікопиду посилювати дозрівання і вихід в кровообіг лейкоцитів, така активність характерна для деяких похідних МДП. Дані про здатність лікопиду індукувати експресію поверхневих антигенів у макрофагів дозволили припустити, що модуляторній дії лікопиду можуть бути підпорядковані і антигени пухлинних клітин, важливі для розпізнавання цих клітин імунною системою. До числа таких молекул відносяться ПАА, антигени головного комплексу гістосумісності (МНС) і молекули адгезії.

Особливе місце серед імунomodulatory мурамідпептидного ряду, які використовуються в протипухлинній терапії, займає **ліастен**. Крім імуностимуляторної дії, препарату властива протипухлинна активність. Лактобактерії і компоненти їх клітинної стінки здатні інгібувати утворення канцерогенів, підвищувати функціональну активність мононуклеарних фагоцитів, стимулювати клітинну і гуморальну ланки імунітету, синтез ряду цитокінів, імунoglobulinів і т.д. Ліастен дозволяє не тільки зменшити побічні мієлосупресорні ефекти поліхіміо- та/або променевої терапії, а й досягти істотного імунореабілітаційного ефекту. Препарат знижує частоту розвитку первинних лейко- і лімфопеній, а також достовірно підвищує рівень лейкоцитів периферійної крові до моменту закінчення курсу цитотоксичної терапії у хворих з вторинними лейкопеніями. Встановлено, що використання ліастена покращує ефективність паліативної терапії хворих на рак легенів. Так, у 40% пацієнтів спостерігалися зменшення вираженості кашлю, задишки, болю в грудях, поліпшення загального стану і зниження температури тіла. Введення ліастена в комплексі з неоад'ювантною терапією у хворих на рак молочної залози II–III стадій призводить до поліпшення 5-річної загальної та безрецидивної виживаності на 13 і 20%, відповідно.

Імуностимуляторний препарат **імуновак-ВП-4**, який складається з антигенів умовно-патогенних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* (ДУ «НІВС ім. І. І. Мечникова» РАМН), містить ЛПС, асоційований з білком зовнішньої мембрани грамнегативних мікроорганізмів, пептидоглікан, тейхоеві кислоти і лабільні білкові компоненти стафілокока.

Препарат володіє імуномодуляторними властивостями і несе різні комбінації ПАМП, що взаємодіють з ТПР. Це в свою чергу призводить до посилення протипухлинного імунітету шляхом підвищення та/або відновлення ефекторних механізмів вродженого імунітету і модифікації інших біологічних аспектів взаємовідносин організму-носія і пухлини.

Одним із сучасних і перспективних засобів є **СрG-ДНК** — бактеріальна ДНК, збагачена неметильованими СрG-мотивами. Вона сприймається імунною системою як потенційна загроза розвитку інфекційного процесу. СрG-ДНК розпізнається ТПР9, який представлений на поверхні В-лімфоцитів, дендритних клітин та макрофагів. В результаті цього відбувається потужна активація різноманітних неспецифічних та специфічних механізмів імунологічного захисту. СрG-ДНК активує В-лімфоцити та дендритні клітини, в результаті чого відбувається синтез прозапальних, Тх1 цитокінів та поліреактивних імуноглобулінів, а також стимулює цитолітичну активність ПКК, індукує синтез та секрецію ІФН-γ та α, активує фагоцитарну та метаболічну активність макрофагів (рис. 14.29).



**Рис. 14.29.** Механізм дії СрG ДНК [Zhang H. et al., 2016].

Примітка: СрG ODN — СрG-олігодеоксинуклеотиди

Стимулюючи професійні АПК, СрG-ДНК забезпечує ініціювання гуморальної та клітинної адаптивної імунної відповіді проти сумісно введених антигенів вакцини.

Існує декілька підходів застосування CpG-ДНК в імунотерапії раку:

- 1) монотерапія CpG-ДНК,
- 2) використання CpG-ДНК у складі ДНК вакцин,
- 3) застосування CpG-ДНК в якості ад'ювантів для підвищення ефективності протипухлинних вакцин чи моноклональних антитіл,
- 4) застосування CpG-ДНК як імуностимулятора чи імунопротектора в терапії супроводу.

За допомогою імуностимуляторів, імуномодуляторів або імунодепресантів здійснюють імунотерапію та імунокорекцію, що передбачає вплив на функціонування та активність імунної системи в організмі. Серед засобів, що модифікують імунологічні реакції, значну кількість складають імуномодулятори мікробного походження.

Попри різні технології виготовлення, загальним для мікробних імуностимуляторних препаратів є ефект посилення активності різних неспецифічних факторів. Мікробні імуностимулятори підсилюють функціональну активність клітин моноцитарно-макрофагальної системи, стимулюючи фагоцитоз і мікробовицидність, активують цитотоксичну функцію макрофагів, що проявляється в їх здатності до руйнування *in vitro* сингенних та аlogenних пухлинних клітин. Активовані моноцити і макрофаги починають синтезувати ряд цитокинів: ІЛ-1, ІЛ-3, ФНП, КСФ та ін. Внаслідок цього може відбуватися посилення продукції антитіл, активація утворення антиген-специфічних Т-лімфоцитів.

Антибіотики бактеріального та грибного походження з імуносупресорною активністю, а також їх похідні і синтетичні аналоги, використовують у трансплантаційній медицині та з метою лікування аутоімунних і хронічних запальних процесів. Механізм їх дії на імунну систему полягає в пригніченні дозрівання, активації та проліферації Т- і В-лімфоцитів, а також ефекторних клітин природного імунітету. Більшість із них володіє неспецифічною антипроліферативною активністю та проявляє значні побічні ефекти.

Ад'ювантний та імуногенний потенціал компонентів бактеріальних клітин та синтетичних аналогів, створених на їх основі, використовується для конструювання ефективних засобів імунотерапії раку.

### Питання для самоконтролю

1. Вади і переваги пеніцилінового ряду антибіотиків.
2. Особливості будови та шляхів утворення аміноглікозидних, тетрациклінових та макролідних антибіотиків.
3. Механізми антибактеріальної дії антибіотиків.
4. Сучасні феномени антибіотикорезистентності та способи її формування.
5. Шляхи подолання антибіотикорезистентності.

6. Які механізми визначають розвиток імунної пам'яті після перенесеної інфекційної хвороби і після щеплення?
7. Який препарат можна назвати вакциною?
8. Як класифікують сучасні вакцинні препарати?
9. В чому переваги і недоліки живих вакцин?
10. Які вимоги висуваються до безпечної і дієвої вакцини при практичному застосуванні?
11. Дайте визначення поняттю «імунотропні препарати». Наведіть класифікацію імуномодуляторів та зазначте вимоги, які висувають до сучасних імуномодуляторів.
12. Які імуномодулятори мікробного походження відносяться до препаратів першого, другого та третього покоління? В чому полягає механізм дії різних імуномодуляторів мікробного походження?
13. Поясніть принципи алерген-специфічної імунотерапії алергій та наведіть приклади мікробних алергенів, що застосовують в імунотерапії.
14. Охарактеризуйте механізм дії імуносупресорів бактеріального походження та наведіть приклади їх застосування в клінічній практиці.
15. За рахунок яких властивостей бактеріальні імуномодулятори використовують у конструюванні засобів біотерапії раку? Які існують протипухлинні препарати, створенні із застосуванням компонентів бактеріальних клітин або продуктів їх метаболізму?

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас инфекционных болезней / год ред. Лучшева В. И., Жарова С. Н., Никифорова В. В. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 221 с.
2. Богданов А. А., Сумбатян Н. В., Шишкина А.В., Карпенко В. В., Коршунова Г. А. Рибосомный туннель и регуляция трансляции // *Успехи биологической химии*. 2010. № 50, С. 5–42.
3. Богомолов Б. П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М. : ООО «Дизайн Пресс», 2000. 232 с.
4. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М., 2002. 733 с.
5. Венгеров Ю. Я., Мигманов Т. Э., Нагибина М. В. Инфекционные болезни : Серия «Справочник практического врача». М. : Энциклопедия», 2004. 496 с.
6. Вершигора А. Ю. Иммунология. Київ : Вища школа, 2005. 599 с.
7. Гариб Ф. Ю., Ризопулу А. П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // *Инфекция и иммунитет*. 2012. Т. 12. № 3, С. 581–596.
8. Гриневиц Ю. Я. Специфічна імунотерапія в онкології. Київ : Здоров'я, 2008. 415 с.
9. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий // *Антибиотики и химиотерапия*. 2003. Т. 48. № 10, С. 32–39.
10. Д 362 Державний формуляр лікарських засобів. Випуск восьмий. К., 2016.
11. Домбровська І. В. Протибактеріальні та протигрибні антибіотики мікробного походження : навчальний посібник. – Київ : Аграр Медіа Груп, 2013. 218с.
12. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003, 604 с.
13. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. 6-е изд. М. : МГУ, 2004. 528 с.
14. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Микрофлора полости рта: норма и патология. Издательство ПИМУ, 2004.
15. Золотарев А. Г., Дармов И. В., Пименов Е. В. Возбудители особо опасных инфекционных заболеваний бактериальной природы. Морфология и ультраструктура. М. : Медицина, 2006. 267 с.
16. Иммунологія : Підручник / Вершигора А. Ю., Пастер Є. У., Колибо Д. В. та ін. К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2011. 559 с.
17. Киселева Е. П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических отношений // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2015. Vol. 5. No. 2, pp. 113–130.
18. Коршунов В. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах : учебное пособие: М., 199. 79 с.
19. Лобзин Ю. В. Руководство по инфекционным болезням. Санкт-Петербург : «Фолиант», 2003.
20. Медуницын Н. В. Вакцинология. М. : Триада-Х, 2004. 272 с.
21. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней : учеб. пособие. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 512 с.
22. Механизмы биосинтеза антибиотиков / под ред. Г. К. Скрыбина, С. М. Навашина. М. : Наука, 1986.
23. Михайленко А. А., Коненков В. И., Базанов Г. А., Покровский В. И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии

- (для лікарів загальної практики) / под общ. ред. В. И. Покровского. В 2 томах, Том II. М. : ООО «Издательство «Трида», 2005. 559 с.
24. Онкологія : Вибрані лекції для студентів і лікарів / За редакцією В. Ф. Чехуна. Київ : Здоров'я України, 2010. 768 с.
  25. *Петров Р. В. и др.* Иммуногены и вакцины нового поколения. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2011. 608 с.
  26. Практическое руководство для врачей по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.
  27. *Сергійчук М. Г., Позур В. К., Фурзікова Т. М., Радченко О. С., Степура Л. Г., Домбровська І. В., Швець Ю. В.* Мікробіологія : підручник. К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2008. 541 с.
  28. *Широбоков В. П., Янковский Д. С., Димент Г. С.* Мікробна екологія людини з кольоровим атласом : навчальний посібник. К. : ТОВ «Червона рута-Турс», 2011. 312 с.
  29. *Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я.* Инфекционные болезни : учебник. М. : Медицина, 2003. 544 с.
  30. *Ялут С. И., Потемня Г. П.* Биотерапия опухолей. К. : Книга-плюс, 2010. 472 с.
  31. *Янковский Д. С., Широбоков В. П., Димент Г. С.* Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. К. : ТОВ «Червона рута-Турс», 2011. 169 с.
  32. *Bauernfeind F., Hornung V.* Of inflammasomes and pathogens sensing of microbes by the inflammasome // *EMBO Mol Med.* 2013. Vol. 5. № 6, P. 814–826.
  33. *Bowzard J. B., Davis W., Jeisy V., Ranjan P., Gangappa S., Fujita T., Sambhara S.* PAMPer and tRIGer: Ligand-Induced Activation of RIG-1 // *Trends in Biochem. Sci.* 2011. № 36, P. 314–319.
  34. *Bliven K. A., Maurelli A. T.* Evolution of Bacterial Pathogens Within the Human Host // *Microbiol Spectr.* 2016. Feb. 4(1).
  35. *Brown R. L., Clarke T. B.* The regulation of host defences to infection by the microbiota // *Immunology.* 2017. № 150(1), P. 1–6.
  36. *Burmester G. R., Pezzutto A.* Color atlas of immunology. N.Y. : Thieme, 2007. 369 p.
  37. *Cummings R. D., McEver R. P.* C-type Lectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
  38. *Gurung P., Kanneganti T. D.* Immune responses against protozoan parasites: a focus on the emerging role of Nod-like receptors // *Cell Mol Life Sci.* 2016. № 73(16), P. 3035–3051.
  39. *Hanke M. L., Kielian T.* Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential // *Clinical Science.* 2011. Vol. 121, P. 367–387.
  40. *Khan M. M.* Immunopharmacology. New York: Springer Science + Business Media, 2008. 275 p.
  41. *Levinson W.* Review of Medical Microbiology & Immunology, 12th edition. McGraw-Hill Education, 2016. 637 p. (eBook-PDF).
  42. *Marcos C. M., de Oliveira H. C., de Melo W. C. et al.* Anti-Immune Strategies of Pathogenic Fungi // *Front Cell Infect Microbiol.* 2016. Nov. 15; 6:142. E Collection, 2016.
  43. *Motta V., Soares F., Sun T., Philpott D. J.* NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels // *Physiol Rev.* 2015. V. 95(1), P. 149–178.
  44. *Murphy K., Travers P., Walport M.* Janeway's Immunobiology. Garland Press; 2007. 928 p. (eBook-PDF).
  45. *Murray R. P., Rosenthal K. S., Pfaller M. A.* Medical microbiology, 8th ed. Elsevier Inc., 2016.

46. Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity / Fujikuyama Y., Tokuhara D., Kataoka K., Gilbert R.S. // *Expert Rev Vaccines*, 2012. V. 11 (3), P. 367–379.
47. Radcliffe M. Encyclopedia of Immunobiology, 1st edition. Elsevier, 2016. 3126 p. (eBook-PDF).
48. Steevens T. A., Meyaard L. Immune inhibitory receptors: essential regulators of phagocyte function // *Eur J. Immunol.* 2011. V. 41(3), P. 575–587.
49. Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans // *Gut Microbes*. 2014; 5 (3): P. 404–410.
50. Thelen M. Encyclopedia of Inflammatory Diseases. Springer Basel, 2015. 679 p. (eBook-PDF).
51. Vaccine Development and Manufacturing (Wiley Series in Biotechnology and Bioengineering) / Edited by Emily P. Wen, Ronald Ellis, Narahari S. Pujar. New Jersey: Wiley, 2015.
52. Vaccinology: Principles and Practice / Edited by W. John W. Morrow, Nadeem A. Sheikh, Clint S. Schmidt, D. Huw. Davies- Wiley-Blackwell (UK), 2012.
53. William E. Paul, Fundamental Immunology / Philadelphia, Pa, USA, Lippincott Williams & Wilkins. 2013. 1267 p.
54. Webb D. R. Immunopharmacology. Elsevier, 2013. 333 p. (eBook-PDF)
55. Walsh C., Wenczewicz T. Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities Hardback. 2016. 447 p.
56. Yang Q. L., Shen J. Q. Pathogen associated molecular patterns of parasite // *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 2013. V. 31(3), P. 238–241.
57. Zhang Y., Liang C. Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation // *Sci China Life Sci*. 2016. V. 59(12), P. 1210–1217.

## ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

### А

Абсцес 168  
Адгезини 71  
Ад'ювант Фрейнда 305  
Азаліди 265, 266  
Азлоцилін 259  
Азтреонам 256, 263  
Актиноміцини 256, 273, 274  
Аламетицин 257, 272  
Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) 320  
Алергени  
– бактеріальні 321  
– грибкові 322  
Амікацин 264  
Аміноглікозиди 262-265  
Амінопеніциланова кислота 257  
Амоксицилін 259  
Ампіцилін 259, 261  
Амфеніколи 256, 270  
Амфотерицин 256, 272  
Анатоксини 286  
Анзаміцин 275  
Ансамакроліди 256, 257  
Ансаміцини 256, 257, 274  
Антибіотики 255, 256  
Антигени 218  
Антигенпрезентувальні клітини (АПК) 219  
Антигенрозпізнавальні лімфоцити 218  
Антитіла 219, 220, 221  
Антрацикліни 256, 274  
Антропонози 94,98  
Артеріальна гіпотензія 125  
Асфіксія 19  
Атенуйовані мікроорганізми 284  
Аугментин 280  
Аутоінфекція 68  
Афонія 125

### Б

Бактеріальна дизентерія 135  
Бактеріємія 68

Бактерії групи *Doderlein* 17, 18, 19, 20  
Бактерійна імуносупресія 225  
Бактеріоцини 117, 273  
Бактероїди 33-34  
Бацитрацин 257, 273  
Бензилпеніцилін 256, 257  
Бета-лактамі антибіотики 256-263  
Біотопи 8, 10  
Білки щільних контактів 13, 14  
Біфідобактерії 27-29  
Біцилін 258, 259  
Блеоміцини 256, 273, 274  
Бордетели 111  
Ботулізм 204, 209  
Ботулотоксин 208  
Бромтетрациклін 269  
Бульбарний правець Брунера 202  
Бутирозини 256, 264

### В

Вакцина 281  
Вакцинація 281  
Вакцини  
– генно-інженерні (рекомбінантні) 288  
– ДНК-вакцини 289  
– живі 285  
– інактивовані 285  
– їстівні 290  
– кон'юговані 287  
– мікрокапсульовані 288  
– мукозальні 290  
– рибосомальні 290  
– субодичні 287  
– транскутанні 290  
Вакцинний препарат 281  
Вакцинопрофілактика 281  
Валіноміцин 257, 272  
Ванкоміцин 257, 273  
Варіоляція 284  
Висипи 154  
Висяча кисть 154  
Вібріони 124

Вірджиніаміцин 268  
 Вірулентність 65, 66  
 В-лімфоцити 219  
 Вогнище інфекції 157  
 Вогнищевий ателектаз 111  
 Вторинна інфекція 68

### Г

Генералізована інфекція 68  
 Гентаміцин 256, 264  
 Гіалуронідаза 73, 167  
 Гіпертоксична форма 119  
 Гліцилцикліни 279, 280, 281  
 Гонококи 106  
 Гонорея 105, 106  
 Гостра інфекція 69  
 Граміцидин 256, 257, 272  
 Гуморальна ланка імунітету 281  
 Гуморальний імунітет 215

### Д

Дальфопрістін 268  
 Дауноміцин 256  
 Дезоксиспергуалін 319, 328  
 Деметилтетрациклін 269  
 Деметилхлортетрациклін 269  
 Дендритні клітини 221  
 Дерматонекротичний фактор 111  
 Джозаміцин 266  
 Дибекацин 280, 281  
 Дисбіоз 47-54
 

- віковий 48
- вторинний 51
- класифікація 53
- сезонний 49
- харчовий 48

 Дисфагія 202  
 Дифтерійне запалення 118  
 Дифтерійний екзотоксин 116  
 Дифтерія 113  
 Діапедез 244, 245  
 Доксидиклін 256, 269  
 Доксорубіцин 256

### Е

Едематозна форма захворювання 187  
 Екзогенна інфекція 68  
 Екзотоксин 125, 186  
 Ексфолатини А і В 167  
 Еластаза 74  
 Елементарні тільця 194  
 Емфізема 111  
 Ендогенна інфекція 68  
 Ендотоксин 125  
 Еніатин 257, 272  
 Ентерококи 35-36  
 Епідемія 96  
 Еритроміцин 256, 265, 266  
 Еубіотики 134  
 Ешеріхії 34-35  
 Ешеріхіози 128

### З

Запалення 216  
 Збудник ботулізму 204  
 Збудник дифтерії 113, 114, 115, 116  
 Збудник ешеріхіозів 128  
 Збудники легіонельозу 211  
 Збудник лепри 151, 157  
 Збудник лептоспірозу 190  
 Збудник менінгіту 120  
 Збудник орнітозу 193  
 Збудник правцю 197  
 Збудник сибірської виразки 182  
 Збудник сифілісу 147  
 Збудники стрептококових інфекцій 158  
 Збудники туберкульозу 172  
 Збудники холери 121  
 Збудники черевного тифу та паратифу 140  
 Зимозан 306, 313  
 Змішана інфекція 68  
 Зооантропонози 94  
 Зоонози 94, 157

### І

Ізоксазоліпеніциліни 280  
 Іміпенем 263  
 Імпетиго 161

Імунізація 285  
 Імунітет 215  
 Імунна пам'ять 216  
 Імунна система 215  
 Імуномодулятори 295-336  
     – екзогенні 302  
     – ендогенні 302  
     – мікробні 304  
 Імуностимулятори 298  
 Ісуносупресори 298, 303, 323  
 Інвазивність 72  
 Інкубаційний період 70  
 Інтерлейкін 6, 29, 44, 45, 59, 80, 103, 233, 245, 246, 250, 302, 303, 324  
 Інтерферон 6, 45, 59, 80, 119, 216, 217, 218, 236, 238, 239, 240, 242, 246, 301, 302, 307, 308, 309, 316  
 Інфекційний процес 68

### К

Канаміцин 256, 264  
 Карбапенеми 262, 263, 279, 281  
 Карбеніцилін 256, 259  
 Карбункул 187  
 Каскадна система білків комплементу 217  
 Катаральний період 111  
 Кашлюк і паракашлюк 108, 109  
 Кетоліди 266  
 Кишкові палички 131  
     – ентероагративні (ентероадгезивні) 133  
     – ентерогеморагічні 133  
     – ентероінвазивні 132  
     – ентеропатогенні 132  
 Клавуланова кислота 256, 263  
 Кларитроміцин 266  
 Кліндаміцин 267  
 Клітинна ланка імунітету 281  
 Клітинний імунітет 215  
 Клоксацилін 259  
 Клостридії 37-38  
     – протеолітичні 38  
     – пуринолітичні 38  
     – цукролітичні 37

Колагеназа 73  
 Колонізаційна резистентність 42  
 Конвенційні хвороби 96, 97  
 Контагіозність 69  
 Корд-фактор 176  
 Коринебактерії 114, 115  
 Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) 46-47  
 Криза 69  
 Крупозне запалення 118

### Л

Лактобацили 29-32  
     – гетероферментативні 31  
     – гомоферментативні 30  
     – факультативно-гетероферментативні 31  
 Лантибіотики 273  
 Левоміцетин 270  
 Леворин 272  
 Легенева форма захворювання 188  
 Леґіонельоз 211  
 Лектин 309, 333  
 Лепра 151  
 Лембіти 155  
 Лепроми 155  
 Лептоспіри 190  
 Лептоспіроз 190  
 Летальний фактор 187  
 Лихоманка Понтіак 213  
 Лихоманка Форт-Браг 213  
 Лізис 69  
 Лінкозаміди 256, 266, 267  
 Лінкоміцин 256, 266, 267  
 Ліпаза 73  
 Ліпополісахарид (ЛПС) 223, 304, 313, 331

### М

Макроліди 256, 257, 265, 266  
 Масові інфекції 96  
 Матрикс 10  
 Медичні імунобіологічні препарати 303  
 Мезлоцилін 259  
 Менінгококова інфекція 125  
 Метабіотики 62

Метациклін 269  
 Метицилін 259  
 Мідекаміцин 266  
 Мізорибін 328  
 Мікобактерії туберкульозу 173  
 Мікогептин 272  
 Мікофенолова кислота 327  
 Мікробіота  
   – вагінальна 17-21  
   – вуха 16  
   – дихальних шляхів 21  
   – облігатна 26-34  
   – ока 16-17  
   – ротової порожнини 21-25  
   – стравоходу 25  
   – товстої кишки 26-39  
   – тонкої кишки 26  
   – травного тракту 21-39  
   – транзиторна 38  
   – уrogenітального тракту 17-21  
   – факультативна 34-38  
   – шкіри 14-16  
   – шлунка 25  
 Мікробо-асоційовані молекулярні патер-  
   ни 6, 229, 230  
 Мікст-інфекція 68  
 Міноциклін 269  
 Місцевий правець 202  
 Мігоміцин 256  
 Міграміцин 256, 274  
 Модуліни 310  
 Монобактами 263, 281  
 Моноінфекція 68  
 Мономіцин 264  
 Мофетилу мікофенолат 39, 327  
 Мукозна біота 39  
 Муліроцин 279  
 Мураміддипептид (МДП) 311, 317  
 Муциназа 74, 124  
 Муцини 10-12

**Н**

Набута (адаптивна) система імунітету  
   216  
 Нейрамінідаза 73, 116, 124

Неоміцин 264  
 Нетилміцин 264  
 Нізин 257, 272  
 Ністатин 271, 272  
 Нокардіцин 263  
 Нонактин 257  
 Нормобіоценоз 8  
 Нуклеїнат натрію 310, 316  
 Нутрицевтики 62-63

**О**

Оксацилін 259  
 Окситетрациклін 269  
 Олеандоміцин 256, 265, 266  
 Оліванова кислота 263  
 Олівоміцин 256  
 Опістотонус 202  
 Опсонін 82, 223, 247  
 Орнітоз 193

**П**

Пандемія 96  
 Паратиф А 144  
 Паратиф В 144  
 Паратиф С 144  
 Патерн(патоген)-розпізнавальні рецеп-  
   тори 6, 231  
 Патоген-асоційовані молекулярні патер-  
   ни 6, 229, 230  
 Патогенність 65  
 Пеніциліни 254-260  
 Перибронхіальна інфільтрація 111  
 Пертактин 110  
 Пертусіс-токсин 110  
 Піперацилін 259  
 Піодермія 168  
 Плазмокоагулаза 166  
 Позаклітинна аденілатциклаза 110  
 Полієни 271, 272  
 Поліміксини 256, 257, 272  
 Поствакцинальний імунітет 281  
 Похідні аурелової кислоти 256, 274  
 Похідні піколінової кислоти 274  
 Правець 197, 200  
   – правець новонароджених 202

Пребіотики 60-61  
 Приєпітеліальні біоплівки 10  
 Природний вроджений імунітет 216  
 Природні кілери 217  
 Пристінкова мікробіота 39  
 Прістінаміцин 268  
 Пробиотики 54-60  
 Продромальний період 70  
 Прозапальні цитокіни 228  
 Пронтозил 253  
 Пропіонібактерії (пропіоновокислі бактерії) 32-33  
 Просвітна мікробіота 39  
 Протективний АГ 187  
 Протеолітичні бактерії 39  
 Протиінфекційний імунітет 215

**Р**

Реактивні форми кисню 6, 235, 246, 251  
 Реакція Манту 181  
 Регіонарна інфекція 68  
 Резерпін 280  
 Реінфекція 68  
 Реконвалесценція 70  
 Ретикулярні тільця 194  
 Рецидив 69  
 Ристоміцин 256, 257, 273  
 Рифабутин 256  
 Рифаміцини 256  
 Рифампіцин 256, 275  
 Рифамід 275  
 Рокітаміцин 266  
 Рокситроміцин 256, 266

**С**

Сальварсан 253  
 Сальмонели 141, 142, 143, 144  
 Сапронози 94, 196, 197  
 Сардонічна посмішка 201  
 Сепсис 68  
 Септикопемія 68  
 Септицемія 68  
 Сибірська виразка 182  
 Сизоміцин 264  
 Синбіотики (симбіотики) 61-62

Синдром обпеченої шкіри 168  
 Синтоміцин 270  
 Сикоз 169  
 Системи секреції бактерій 83  
 Сифіліс 147, 148  
 Сифілітичні гуми 149  
 Сіролімус 318, 325  
 Спергуалін 319, 328  
 Спіроміцин 256, 266  
 Спорадична захворюваність 96  
 Стафілококи 163  
 Стафілококові захворювання 163  
 Стрептограміни 268  
 Стрептолізин О 160  
 Стрептолізин S 160  
 Стрептоміцин 256, 264  
 Субтилін 256, 272  
 Сульбактам 263  
 Суперінфекція 69

**Т**

Табтоксин 263  
 Такролімус 318, 324  
 Тазоцин 280  
 Твердий шанкр 148  
 Телітроміцин 266  
 Термостабільний ендотоксин 110  
 Тетанолізін 200  
 Тетаноспазмін 200  
 Тетрацикліни 268-270  
 Тикарцилін 259  
 Тилозин 266  
 Тиментин 280  
 Тимусзалежні антигени 220  
 Тимуснезалежні антигени 220  
 Тіамфенікол 270  
 Тієнаміцин 256, 263  
 Т-лімфоцити 219  
 Тіоциметин 270  
 Тобраміцин 264  
 Токсигенність 74  
 Токсин Колі 304, 330  
 Токсин Шига 137, 138  
 Токсинемія 68, 118, 138

Толл-подібні (toll-like) рецептори 6, 7, 44,  
232, 236, 241, 339  
Трахеальний цитотоксин 118  
Трепонемі 147, 148  
Тризм 201  
Туберкуліни 180  
Туберкулінодіагностика 180  
Туберкулін Коха 180  
Туберкульоз 172, 176  
Т-хелпери 219

### У

Умовно-патогенні мікроорганізми 65  
Уназин 280

### Ф

Фагоцити 217  
Фагоцитоз 13, 21, 33, 35, 36, 74, 101, 103,  
107, 116, 143, 160, 166, 170, 176, 177,  
180, 194, 218, 221, 223, 226, 227, 228,  
233, 235, 236, 239, 246, 247, 250, 251,  
298, 306, 313, 314, 315, 336  
Фактор набряку 186  
Феноксиметилпеніцилін 259  
Фібринозна плівка 118  
Фібринолізин 166  
Фімбріальний білок 160  
Флегмона 168  
Фосфоміцин 257  
Фторхінолони 275, 279  
Фузобактерії 37  
Фурункул 168

### Х

Хемокіни 244, 245  
Хінін 253, 254  
Хінуцристин 268  
Хламідії 193, 194, 195  
Хлорамфенікол 270  
Хлортетрациклін 268, 269  
Холера 122  
Холерний алгід 126  
Хромоміцин 256, 274  
Хронічна інфекція 69

### Ц

Цефалоспорини 259, 260  
Цефаміцини 259, 260  
Циклічність 70  
Циклосерин-D 257  
Циклоспорин 318, 323  
Цинхона 253  
Цитокіни 217, 220  
Цитотоксин 137  
Цукролітичні бактерії 38

### Ч

Черевний тиф і паратиф 140, 142

### Ш

Шигельоз 135  
Шлунково-кишкова форма захворюван-  
ня 188

### В

BCG (Bacilus Calmette – Guerin) 224, 305,  
330  
β-глюкани 306

### С

Chlamydia pneumoniae 290  
Clostridium tetani 224  
Corynebacterium diphtheriae 223  
Coxiella burnetii 227  
СрG-ДНК 335

### Е

Escherichia coli K1 226

### Н

Haemophilus influenza 226  
Hepatitis B 289

### Л

Legionella pneumophila 227  
Listeria monocytogenes 227

### М

Mycobacterium bovis 224  
Mycobacterium tuberculosis 227

**N**

*Neisseria gonorrhoeae* 226  
*Neisseria meningitidis* 226

**P**

Pathogenicity islands (PI) 87  
*Porphyromonas gingivalis* 226, 290

**Q**

Quorum sensing (QS) 91

**S**

*Salmonella typhi* 225  
*Shigella dysenteriae* 225  
*Staphylococcus aureus* 225, 290  
*Streptococcus agalactiae* 290  
*Streptococcus pneumoniae* 225, 290

**V**

*Vibrio cholerae* 225

БІОЛОГІЯ. ТОМ 2. Сергійчук М.Г., Сківка Л.М., Сергійчук Т.М. та ін.

# МІКРОБІОЛОГІЯ

Підписано до друку 25.02.2020 р.  
Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 28,4.  
Наклад 1000 прим.

ФО-П Маслаков Руслан Олексійович  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до державного реєстру видавців, виготівників  
і розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК №4726 від 29.05.2014 р.  
Тел. (095) 699-25-20, (098) 366-48-27.  
E-mail: osvita2005@gmail.com, www.rambook.com.ua

ВД «Освіта України»™  
Видавничий дім «Освіта України» запрошує авторів до співпраці  
з випуску видань, що стосуються питань управління,  
модернізації, інноваційних процесів, технологій, методичних  
і методологічних аспектів освіти та навчального процесу  
у вищих навчальних закладах.  
Надаємо всі види видавничих та поліграфічних послуг.