

Invisible organ of the human organism

I. BOGADELNIKOV, Yu. VYALTSEVA, T. BEZDOLNAYA,
I. TSARIEVA, S. USOVA

From philosophical perspectives authors made an overview of the role of microflora's role in the universe creation. Data represented in the article require to see the microbiome as an invisible organ of the human organism, that covers intestinal wall, other mucous membranes and skin.

Key words: *microbiome, organ, signal molecules, biofilm*

УДК 616.98:579.881.2] – 07 – 08

Патогенетические аспекты ангиогенеза при бартонеллезной инфекции

А.В. БОНДАРЕНКО

г. Харьков

*В статье рассматриваются вопросы патогенеза бартонеллезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. Обсуждаются механизмы активации ангиогенеза под воздействием *Bartonella henselae*.*

Ключевые слова: *Bartonella henselae, ангиогенез, бартонеллезная инфекция*

Патогенетически различают две концептуально разные патологии при бартонеллезной инфекции: развитие сосудистого пролиферативного ответа (бацилярный ангиоматоз и бацилярный пелиоз) и без такового. Различные патологические процессы и связанные с ними клинические проявления, обусловленные *Bartonella henselae* (возбудитель болезни кошачьей царапины), определяются состоянием иммунной системы макроорганизма. До настоящего времени неизвестно, почему у лиц с выраженным иммунодефицитом *B. henselae* вызывает индукцию ангиогенеза, тогда как у иммунокомпетентных лиц патология носит, как правило, гранулематозный характер (болезнь кошачьей царапины). Хотя известны случаи, когда даже у лиц с IV клинической стадией ВИЧ-инфекции бартонеллез протекал в типичной форме болезни кошачьей царапины [1].

Бацилярный ангиоматоз является инфекционно-пролиферативным (псевдонеопластическим) заболеванием, характеризующимся уникальными сосудистыми поражениями, вовлекающими в патологический процесс чаще всего кожу, а также кости, лимфатические узлы, костный мозг, печень, селезенку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему. Морфологическую основу болезни составляет аномальная, очаговая пролиферация эндотелиальных клеток, часто

выступающих в просвет сосудов в микроциркуляторном русле. Бациллярный пелиоз является редкой своеобразной патологией, также приводящей к сосудистой пролиферации, но гистопатологически отличающейся от бациллярного ангиоматоза. Пелиоз развивается в основном в структурах ретикулоэндотелиальной системы – печени, селезенке, лимфатических узлах брюшной полости, костном мозге, редко почках, надпочечниках, поджелудочной железе, легких и желудочно-кишечном тракте. Стимуляция эндотелиальной вазопротиферации бартонеллами приводит при пелиозе к формированию в паренхиме органов беспорядочно разбросанных множественных кист, заполненных кровью, обычно без явного отграничения клетками или отграниченных фибромиксоидной стромой, содержащей бактерии [2].

Ангиогенез является сложным и динамическим процессом формирования новых кровеносных сосудов в органе или ткани из предсуществующей сосудистой сети, с вовлечением различных сосудистых компонентов (эндотелиальных, адвентициальных, гладкомышечных клеток, фибробластов и экстрацеллюлярного матрикса). В физиологических условиях процессы ангиогенеза в организме протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и других подобных процессах восстановления, а также при росте и эмбриональном развитии организма. Помимо физиологического существует патологический (воспалительный или опухоленгенный) ангиогенез, возникающий преимущественно в неопластических тканях, при диабетической ретинопатии, атеросклерозе, инсульте, ишемической болезни сердца.

В качестве регуляторов ангиогенеза могут выступать соединения различного строения и биологической активности, продуцируемые различными клетками – лимфоцитами, макрофагами, тучными, эндотелиальными, опухолевыми клетками и др. В результате реализации аутокринных и паракринных механизмов регуляции уровня ангиогенных факторов, секретиремых эндотелиальными клетками и клетками экстрацеллюлярного матрикса, происходит формирование «локальных очагов васкуляризации», в которых происходит активное прорастание ткани кровеносными капиллярами, как в норме, так и при патологии [3].

Ангиопротиферативные поражения являются наиболее уникальными и определяющими особенностями *B. henselae*-инфекции. Гистологическая картина при этих поражениях характеризуется наличием протиферирующих эндотелиальных клеток, бактерий и смешанной макрофагально-моноцитарной и полиморфноядерно-нейтрофильной инфильтрации [4]. Бартонеллы найдены в виде скоплений в непосредственной близости к эндотелиальным клеткам. Сосудистый эндотелий представляет собой ткань-мишень для внутри- и

внеклеточной микробной контаминации *in vivo*. Адекватная антибактериальная терапия приводит к полной регрессии сосудистых поражений [5]. Эти факты доказывают способность *B. henselae* специфично внедряться, колонизировать сосудистый эндотелий и продуцировать митогенный фактор, действующий локально и ограниченно во времени.

Главным фактором патогенности *B. henselae*, участвующим в индукции вазопролиферативных нарушений, в настоящее время, считается нефимбриальный бартонеллезный адгезин BadA. BadA является внешним мембранным белком с молекулярной массой 340 kD, кодируемый 9,3-kb *badA* геном. BadA – ключевой фактор адгезии *B. henselae* к внеклеточным матричным белкам (фибронектин и коллаген) и к эндотелиальным клеткам. Экспрессия BadA является критической для активации гипоксиииндуцированного фактора (HIF-1) и индукции секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в клетках хозяина [6, 7]. HIF-1 является главным триггерным фактором ангиогенеза, вызывающим активацию транскрипции генов, кодирующих большинство модулирующих ангиогенез факторов: VEGF, станниокальцина-2, адреномедулина, эфрина A1, инсулиноподобного фактора роста-3 и эндотелина 2.

Однако, эндотелиальные клетки являются слабыми продуцентами прямого индуктора ангиогенеза VEGF – белка, индуцирующего активный рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров [8–10]. А развитие вазопролиферативных нарушений, индуцированных *B. henselae* при уровне CD₄ клеток менее 50/мм³, предполагает наличие других механизмов ангиогенеза.

Моноциты и макрофаги являются первичной мишенью для ВИЧ. Повреждение макрофагальной фагоцитирующей функции и увеличение продукции провоспалительных цитокинов является характерным для ВИЧ-инфекции. Гистологическая картина поражений при бацилярном ангиоматозе характеризуется полиморфно-ядерной лейкоцитарной и макрофагально-моноцитарной инфильтрацией. Таким образом, фагоцитирующие клетки мононуклеарного происхождения в очагах вазопролиферации локализуются в непосредственной близости от пролиферирующих эндотелиальных клеток.

VEGF и интерлейкин 1 β (IL-1 β), потенцирующий VEGF, были обнаружены в человеческих макрофагально-моноцитоподобных клетках перевиваемой линии THP-1, подвергавшимся воздействию жизнеспособных клеток *B. henselae* [10]. Предварительная обработка макрофагов цитохалазином D (ингибитором фагоцитоза) показывает необходимость бактериально-клеточной адгезии для индукции VEGF и IL-1 β , доказывая, что макрофаги также являются клетками-мишенями и для *B. henselae*. Бартонеллы после фагоцитирования сохраняются

жизнеспособными в макрофагах в течение, по крайней мере, нескольких часов [11]. Высокие уровни HIF-1 α обнаружены в ядрах гистиоцитов и макрофагов, инфильтрирующих поражения при бацилярном ангиоматозе, что косвенно доказывает ключевую роль фактора транскрипции HIF-1 в активации ангиогенеза при *B. henselae*-инфекции.

Поскольку макрофаги способны к производству мощных ангиогенных факторов в ответ на активацию [12], во время взаимодействия с *B. henselae* они, по всей видимости, играют роль эффекторных клеток, выделяющих ангиогенные вещества и таким образом способствующих процессу вазопрлиферации паракринным способом.

Выводы

Таким образом, экспериментальные данные предполагают наличие, по крайней мере, двух независимых механизмов активации вазопрлиферативных процессов: 1) непосредственно триггерное воздействие *B. henselae* и/или BadA как клеточных митогенов на эндотелиальные клетки; 2) косвенная стимуляция паракринной активации вазопрлиферативных факторов хозяина. Преобладающим механизмом, ответственным за ангиогенез при бартонеллезной инфекции является скорее модулирующий эффект бартонелл на цитокины клеток-мишеней и факторы роста. Макрофаги играют ведущую роль эффекторной клетки в модуляции ангиогенеза при *B. henselae*-инфекции посредством секреции ангиогенных факторов роста и цитокинов, а эндотелиальные клетки являются конечными клетками-мишенями, воздействие на которые осуществляется паракринным путем.

Литература.

1. Koehler J.E. Bartonella-associated infections in HIV-infected patients / J.E. Koehler // AIDS Clinical Care. – 1995. – Vol. 7. – N 12. – P. 97–102.
2. Slater L.N. Rochalimaea henselae causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis / L.N. Slater, D.F. Welch, K.W. Min // Arch. Intern. Med. – 1992. – N 152. – P. 602–606.
3. Folkman J.D. Vasculogenesis, Angiogenesis / J.D. Folkman // Cell. – 1998. – Vol. 93. – P. 661–664.
4. Kostianovsky M. Angiogenic process in bacillary angiomatosis / M. Kostianovsky, M.A. Greco // Ultrastruct. Pathol. – 1994. – N 18. – P. 349–355.
5. Manders S.M. Bacillary angiomatosis / S.M. Manders // Clin. Dermatol. – 1996. – N 14. – P. 295–299.
6. Jacques P. Hypoxia signaling in cancer and approaches to enforce tumour regression / P. Jacques, F. Dayan // Nature. – 2006. – Vol. 441. – P. 437–443.
7. Riess T. Bartonella adhesin A mediates a proangiogenic host cell response / T. Riess, S.G.E. Andersson, A. Lupas [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2004. – N 200. – P. 1267–1278.
8. Kempf V.A. Evidence of a leading role for VEGF in Bartonella henselae-induced endothelial cell proliferations / V.A. Kempf, B. Volkmann, M. Schaller [et al.] // Cell. Microbiol. – 2001. – N 3. – P. 623–632.

9. Maeno N. Live *Bartonella henselae* enhances endothelial cell proliferation without direct contact / N. Maeno, H. Oda, K. Yoshiie [et al.] // *Microb. Pathog.* – 1999. – N 27. – P. 419–427.

10. Resto-Ruiz S.I. Induction of a potential paracrine angiogenic loop between human THP-1 macrophages and human microvascular endothelial cells during *Bartonella henselae* infection / S.I. Resto-Ruiz, M. Schmiederer, D. Sweger [et al.] // *Infect. Immun.* – 2002. – N 70. – P. 4564–4570.

11. Musso T. Interaction of *Bartonella henselae* with the murine macrophage cell line J774: infection and proinflammatory response / T. Musso, R. Badolato, D. Ravarino [et al.] // *Infect. Immun.* – 2001. – N 69. – P. 5974–5980.

12. Torisu H. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF α and IL-1 β / H. Torisu, M. Ono, H. Kiryu [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2000. – N 85. – P. 182–188.

Патогенетичні аспекти ангіогенезу при бартонельозній інфекції

А.В. БОНДАРЕНКО

*У статті розглядаються питання патогенезу бартонельозної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб. Обговорюються механізми активації ангіогенезу під впливом *Bartonella henselae*.*

Ключові слова: *Bartonella henselae*, ангіогенез, бартонельозна інфекція

Pathogenetic aspects of angiogenesis in Bartonella infection

A.V. BONDARENKO

Questions of Bartonella infection pathogenesis in HIV-infected persons considered in the article. Mechanisms of angiogenesis activation under the influence of Bartonella henselae discussed.

Key words: *Bartonella henselae*, angiogenesis, bartonellosis

УДК 616.988:595.771(477.8)

Гарячка Західного Нілу на заході України

**Н.О. ВІНОГРАД, Л.П. КОЗАК,
З.П. ВАСИЛИШИН, Н.І. СКАЛЬСЬКА**

м. Львів

Висвітлено клініко-епідеміологічні аспекти гарячки Західного Нілу у світі за літературними періоджерелами і за результатами власних досліджень щодо поширення гарячки Західного Нілу на заході України у 2004–2008 роках. При проведенні госпітального нагляду за сезонними гарячковими станами показано актуальність проблеми гарячки Західного Нілу на зазначеній території.

Ключові слова: *гарячка Західного Нілу, захворюваність, госпітальний нагляд*