

- Mathur R. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome / R.Mathur, W.Sumaya //Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.- 2008.- Vol.18, №1.- P.18-22.
- Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome /L.O.Tso, M.F.Costello, L.E.Albuquerque [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2014.- Vol.11.- Article ID Cd006105.
- Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention /C.O.Nastri, D.M.Teixeira, R.M.Moroni, [et al.] //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.- 2015.- Vol.45, №4.- P.377-393.
- Tan K. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS policy and practice committee / K.Tan, R.Mathur //Human Fertility.- 2013.- Vol.16, №3.- P.151-159.
- The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women / D.Dewailly, C.Y.Andersen, A.Balen [et al.] //Human Reproduction Update.- 2014.- Vol.20, №3.- P.370-385.
- Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization /A.Tollan, N.Holst, F.Forsdahl [et al.] //The American J. of Obstetrics and Gynecology.- 1990.- Vol.162, №2.- P.554-558.

**Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Буртяк Н.Г.**

#### СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ. НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

**Резюме.** Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) являється найбільш серйозним наслідком індукції овуляції при допоміжних репродуктивних технологіях. Хоча механізм СГЯ поки не відомий, існують фактори ризику, які повинні бути розглянуті під час призначення препаратів для лікування незпліддя. Клінічні симптоми СГЯ можуть включати, згідно з його важкістю та вагітності - дисбаланс електролітів, нейрогормональні та гемодинамічні порушення, легеневі прояви, дисфункція печінки, гіпоглобулінемія, лихоманка, тромбоемболічну та неврологічну симптоматику і больовий синдром. Сучасний менеджмент при СГЯ, як пункції плевральної порожнини, хірургічне втручання і призначення конкретних препаратів був оцінений спорадично. Більш адекватні методи лікування потребують кращого розуміння основних патофізіологічних механізмів, щоб проводити етіопатогенетичну терапію. Даний огляд спрямований на вивчення наявних доказів, для кращої клінічної практики у діагностиці, лікуванні і профілактиці синдрому гіперстимуляції яєчників.

**Ключові слова:** синдром гіперстимуляції яєчників, оплодотворення, хоріонічний гонадотропін людини, антимюллерів гормон, каберголін, агоністи ГнРГ, криоконсервація.

**Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Буртяк Н.Г.**

#### СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯЕЧНИКОВ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДО ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ТА ПРОФИЛАКТИКИ

**Резюме.** Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є найбільш серйозним наслідком індукції овуляції при допоміжних репродуктивних технологіях. Хоча механізм СГЯ поки не відомий, існують фактори ризику, які повинні бути розглянуті під час призначення препаратів для лікування незпліддя. Клінічні симптоми СГЯ можуть включати, згідно з його важкістю та вагітності - дисбаланс електролітів, нейрогормональні та гемодинамічні порушення, легеневі прояви, дисфункція печінки, гіпоглобулінемія, лихоманка, тромбоемболічну та неврологічну симптоматику і больовий синдром. Сучасний менеджмент при СГЯ, як пункції плевральної порожнини, хірургічне втручання і призначення конкретних препаратів був оцінений спорадично. Більш адекватні методи лікування потребують кращого розуміння основних патофізіологічних механізмів, щоб проводити етіопатогенетичну терапію. Даний огляд спрямований на вивчення наявних доказів, для кращої клінічної практики у діагностиці, лікуванні і профілактиці синдрому гіперстимуляції яєчників.

**Ключові слова:** синдром гіперстимуляції яєчників, запліднення, хоріонічний гонадотропін людини, антимюллерів гормон, каберголін, агоністи ГнРГ, криоконсервація.

**Рецензент:** д.мед.н., професор Дзись Н.П.

Стаття надійшла до редакції 9.06.2015 р.

Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.Н.И.Пирогова; +38 0432 57-03-60; admission@vnm.edu.ua

Коньков Дмитро Геннадійович - д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1; +38 0432 57-03-60; dkonkov69@mail.ru

Буртяк Наталія Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1; +38 0432 57-03-60

© Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.

УДК: 578.82/ 83: 61

**Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (пр. Перемоги, 34, м.Київ, 03057, Україна)

## НОВІ ДАНІ ПРО ЛЮДСЬКИЙ ВІРОМ ТА ВПЛИВ МІКРОБІОТИ НА ЙОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ

**Резюме.** В оглядовій статті зібрані останні наукові матеріали, які стосуються персистенції вірусів в кишківнику людини. Охарактеризовано роль вірусно-бактеріальних асоціацій в нормі та при патології. На основі аналізу літературних даних зроблено висновок, що шлунково-кишковий тракт є середовищем для однієї з найскладніших мікробних екосистем, який вимагає значно глибшого вивчення його складу, ролі в фізіологічних процесах і динаміки змін при дії навколишнього середовища.

**Ключові слова:** віром, мікробіота, бактеріофаги, інфекційність, асоціації, нормальна мікрофлора, кишкові інфекції.

За останніми оцінками вчених кишківник людини містить близько 100 трильйонів бактерій, 70-80% з яких на сьогоднішній день не вдається ще культивувати [Qin, 2010]. Кожна людина, як вважають, має кілька сотень видів бактерій. Це головним чином грампозитивні *Firmicutes* (в першу чергу *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*) і грамнегативні *Bacteroides*. Останні дані метагеномного дослідження свідчать, що базовий контингент складає ~ 1200 найбільш поширених видів, а загальний кишковий мікробіом містить в 150 разів більше генів, ніж геном людини [Qin, 2010].

Разом із тим, у кишківнику людини та в інших системах організму присутні величезні популяції вірусів. Розуміння ролі цих популяцій в нормі та при патології вимагає значно глибшого вивчення їх складу та особливостей взаємодії з мікробіотою. Сукупність усіх вірусів, що знаходяться в організмі людини, сьогодні прийнято називати віромом. Постійно оновлюючись, віром включає в себе бактеріофаги та так звані людські "еукаріотичні" віруси, що викликають гостру, затяжну або приховану інфекцію, а також віруси, що можуть самостійно інтегруватися в геном людини, наприклад, ендегенні ретровіруси [Fields et al., 2007; Virgin, 2014]. Крім того, вірусогенні генетичні елементи після інтеграції з хромосою хазяїна здатні модифікувати його геном та викликати експресію білкових молекул [Stelekati, Wherry, 2012].

Метою даного огляду є висвітлення питання персистенції вірусів у кишківнику людини та їх взаємодію з мікробіомом.

Слід відмітити, що чисельність людського вірому досі точно не встановлено, разом із тим, доведено, що кількість бактерій у нашому організмі приблизно у десять разів більша за кількість власних клітин [Mokili et al., 2012]. Сиквенс вірусного геному людини дозволив зробити припущення, що загальна кількість вірусів в організмі може у разі перевищувати цю цифру. Більш того, саме віром так званих "еукаріотичних людських" вірусів може бути значно більшим, ніж вважалося раніше [Acevedo, Andino, 2014].

В 1 грамі фекальних мас здорової людини встановлено присутність до 109 вірусних часток, серед яких найбільш поширеними є бактеріофаги [Rohwer, 2003; Breitbart et al., 2008]. Деякі дослідники вважають, що бактеріофагів в кишечнику людини і тварин у десять разів більше ніж прокаріотів [Duerkop et al., 2012]. Це свідчить про існування в шлунково-кишковому тракті динамічної колоніальної системи, яка характеризується взаємодією "хижак-жертва" і тим самим забезпечує горизонтальне перенесення генів [Brussow et al., 2004].

Хоча більшість бактеріофагів досі не до кінця класифіковані, найбільш поширеним вірусом кишечнику вважається хвостатий двонитковий ДНК бактеріофаг порядку *Caudovirales* (родина *Podoviridae*, *Siphoviridae*, та *Myoviridae*), разом з безхвостими, кубічними, ниткоподібними, однопанциговими ДНК-вірусами родини

*Microviridae* [Ackermann, 2009].

Бактеріофаги здатні суттєво впливати на здоров'я людини, вражаючи структуру і функції бактеріальних клітин [Reyes et al., 2010]. Паралельний аналіз глибокого секвенування бактеріальних популяцій показав коваріацію вірому з більшою частиною мікробіоти. Сьогодні відомо, що розмаїття бактеріофагів збільшується з віком і суттєво залежить від раціону людини [Minot et al., 2013].

Так званих "людських еукаріотичних" вірусів у кишечнику набагато менше, ніж бактеріофагів [Minot et al., 2011]. Секвенування зразків фекалій здорових дітей засвідчує існування складного вірусного консорціуму, до якого передусім входять представники родин *Picornaviridae*, *Picobirnaviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Astroviridae* [Zhang et al., 2006]. Слід відмітити, що, не зважаючи на кількісну меншість, ці віруси мають значний вплив на здоров'я людини, при чому у осіб як із здоровим, так і з ослабленим імунітетом, спричиняючи гострі ентерити, гастроентерити або коліти [Glass et al., 2009; Eckardt, Baumgart, 2011].

На основі аналізу вірусних РНК вчені зробили висновки про поширеність в кишківнику людини так званих рослинних вірусів. Показано, що їх кількість та видове розмаїття в значній мірі залежить від раціону [Ackermann, 2009; Eckardt, Baumgart, 2011]. Більш того, досліджуючи мікрофлору кишківника у дітей перших двох років життя, вченими виявлено залежність складу вірому від деяких навколишніх чинників та змін в раціоні харчування [Minot et al., 2011].

Відомо, що кишкова імунна система існує в безперервній і динамічній рівновазі з усіма компонентами кишкового мікробіому та вірому [McFall-Ngai, 2007]. Цілком ймовірно, що взаємодія між ними може вплинути на здоров'я і захворюваність хазяїна шляхом безпосередньої модуляції імунної системи [Duerkop, Hooper, 2013]. Останніми роками показана здатність вірусів стимулювати імунні реакції, не викликаючи жодних явних симптомів захворювання. Ця здатність була зареєстрована у декількох системних вірусів, включаючи віруси герпесу, вірусу поліоми та деяких інших вірусів [Foxman, Iwasaki, 2011].

Існують переконливі докази того, що бактеріофаги можуть взаємодіяти з людською імунною системою. Описані гуморальні реакції, спричинені бактеріофагами [Uhr et al., 1962]. Крім того, показано здатність перорально введених фагів транслокуватись *in vivo* до системних тканин, де вони спонукають вроджену і набуту імунну відповідь [Hamzeh-Mivehroud et al., 2008]. Тим не менш, механізм, завдяки якому бактеріофаги викликають вроджені противірусні імунні реакції, досі є маловивченим. Встановлено, що динамічна рівновага між віромом та кишковою імунною системою тонко регулюється цитокінами, які секретуються імунними клітинами. Ці клітини здатні розпізнавати антигенні компоненти або патоген-асоційовані молекулярні компо-

ненти [Virgin, 2014]. Толл-подібні рецептори (toll-like receptors - TLRs) також виступають у ролі вроджених протівірусних імунних сенсорів, як і TLR3, TLR7, TLR8 та TLR9, так само як і RIG-I - цитоплазматична дволанцюгова РНК геліказа та цитоплазматичний ДНК сенсор - цГМФ-АМФ синтетаза, що в якості месенджерів беруть участь в розпізнаванні вірусної структури. Активація цих рецепторів запускає каскад сигнальних реакцій, які активують транскрипцію ядерних факторів, таких як NF- $\kappa$ B, IRF3 та IRF7, що, в свою чергу, сприятиме експресії протівірусних ефекторів, а саме ІФН-І, протизапальних цитокінів (інтерлейкін-6 та інтерлейкін-1 бета ( $\beta$ )) та хемокінів (інтерлейкін-8 та CXCL-10) [Lee, Mazmanian, 2010]. Синантропні бактеріофаги активують один або декілька з цих шляхів, тим самим індукуючи стимуляцію протівірусної імунної відповіді, а, отже, і безперервний цикл продукції цитокінів [Duerkop, Hooper, 2013].

Інший механізм, через який бактеріофаги взаємодіють з імунною системою - це їх взаємодія з бактеріальним мікробіомом. Деякі бактеріофаги використовують синантропні бактерії як з'єднувальну ланку для власного геному [Duerkop et al., 2012]. Крім того, встановлено, що бактеріофаги модулюють антигенність бактерій шляхом виробництва ферментів, здатних модифікувати О-антигенний компонент ліпополісахариду (ЛПС) у таких мікроорганізмів як сальмонели, кишкові палички, шигелли та холерні вібріони [Davies et al., 2013]. Показана також здатність бактеріофагальних білків підвищувати ефективність ДНК-вакцин [Cuesta et al., 2006].

Існують припущення про здатність кишкових бактеріофагів впливати на екосистему мікрофлори кишечника та викликати дисбіоз [de Paere et al., 2014]. Вчені навіть демонструють гіпотетичні механізми, за якими вони можуть так діяти. Один з таких механізмів відомий під назвою "Вбивство переможця": бактеріофаги вбивають лише домінуючі синантропні бактерії (мікроорганізми "переможці") в кишковій екосистемі, зменшуючи їх популяцію. Цей механізм був продемонстрований на мишах-гнотобіонтах, яких колонізували 15-ма симбіотичними бактеріями та інфікували сумішшю відповідних фекальних бактеріофагів [Reyes et al., 2013]. Відповідно до іншої гіпотези, яка має назву "Модель біологічної зброї", синантропні бактерії використовують свої бактеріофаги для знищення інших бактерій-конкурентів в боротьбі за середовище існування [Mills et al., 2013]. У даному сценарії розвитку подій, бактеріофаги будуть забезпечувати захист для бактерії-носія проти подальших інфекцій [Zhang et al., 2000]. Діючи як "біологічна зброя", бактеріофаги викликають масовий лізис конкуруючих мікроорганізмів і послідовну зміну композиції популяцій, призводячи до дисбіозу, а в деяких випадках і до запальних процесів [de Paere et al., 2014]. І хоча це приваблива гіпотеза, але необхідна подальша робота, аби підтвердити такий механізм.

Існують моделі, які демонструють значення бактеріофагів у розвитку кишкового дисбіозу. Одна з таких моделей має назву "модель змішаної колонії" [Mills et al., 2013]. Згідно цієї моделі, стресові стани (антибіотикотерапія, запальні процеси шлунково-кишкового тракту, та ін.) у таких видів бактерії, як наприклад, *E. coli* та *Clostridium difficile*, були визначені активаторами профагової індукції [Zhang et al., 2000; McFall-Ngai, 2007; Meessen-Pinard et al., 2012]. Ця теорія підтверджується 30-кратним збільшенням кількості вірусоподібних часточок у біопсійному матеріалі в пацієнтів із хворобою Крона по відношенню до біопсійного матеріалу здорових осіб [Lepage et al., 2008]. На штамі *Escherichia coli* O104:H4, який може підлягати лізогенному перетворенню, набуваючи властивостей закодованого бактеріофагом шига-токсину, було продемонстровано формування нових бактеріальних штамів [Muniesa, 2012]. Літературні дані також свідчать, що кишковий дисбіоз, викликаний віромом, може бути ініціюючим фактором появи запальної хвороби кишечника (ЗХК) [Sun et al., 2011], хвороби Крона (ХК) [Cario, 2013], а також раку кишечника [Hanahan, Weinberg, 2011].

На сьогодні існує невелика кількість праць про взаємодію між людськими "еукаріотичними" кишковими вірусами та імунною системою хазяїна. Результати останніх досліджень свідчать про їх можливий вплив на формування захисного механізму хазяїна проти вірусних (або й бактеріальних) інфекцій. Так, показано, що віруси, які постійно знаходяться в здорових тканинах індивіда (герпесвірус, вірус полііоми, аденовірус та деякі інші) можуть спричинити гострі або латентні інфекції, що захищають хазяїна від подальших вірусних (або бактеріальних) інфікувань. Крім того, доведено, що інфекція, викликана гамма-герпесвірусом, підвищує резистентність у мишей до *Listeria monocytogenes* та *Yersinia pestis* [Barton et al., 2007]. Сьогодні віруси розглядають як активатори природних клітин-кіллерів (НК-клітин), що призводить до зростання резистентності до пухлинних трансплантатів [White et al., 2012].

Разом із тим відомо, що хронічні вірусні інфекції можуть сприяти зниженню імунітету хазяїна та підвищити сприйнятливість до інших бактеріальних або вірусних інфекцій. Зокрема, віруси імунодефіциту, включаючи мавпячий вірус імунодефіциту (*Simian Immunodeficiency Virus*), який викликає СНІД у резус-мавп, сприяють видовому розширенню кишкового вірому [Duerkop, Hooper, 2013]. Хронічне пригнічення імунної системи неминуче призводить до глобального імунодефіциту, дозволяючи кишковим вірусам пошкоджувати стінку епітелію кишківника, сприяючи дисемінації кишкового вірусу, синантропних бактерій та бактеріальних антигенів, ініціюючи запалення і розвиток системної інфекції [Handley et al., 2012].

Останні дослідження "мікробного пейзажу" показали, що віруси є поширеними в організмі людини, в основному в шлунково-кишковому тракту, не викликаю-

чи патології, принаймні клінічних симптомів хвороби [Mokili et al., 2012]. Пікорнавіруси, наприклад, були знайдені як у зразках фекалій осіб з діареєю невідомого походження, так і в здорових індивідів [Banyai et al., 2003, Smits, Osterhaus, 2010]. Останнє схиляє науковців до додаткового обговорення патогенності вищеописаних вірусних агентів. Історично склалося так, що віруси були класифіковані як облігатні внутрішньоклітинні збудники. Сьогодні результати експериментів з залученням новітніх технологій для виявлення вірусів дозволяють зробити припущення, що присутність вірусів у здорової людини виходить далеко за межі простого паразитизму. Роль більшості вірусів, які персистують у здорової людини, залишається неясною. Не виключено, що найближчим часом деякі з вірусів можна буде розглядати з позиції коменсалів. Вчені допускають, що наявність вірусів в організмі людини без будь-яких патологічних проявів може бути корисним для самого макроорганізму, а також для мікробної флори. Прикладом такого симбіозу також може бути симбіоз фагів та людини. Цей симбіоз може відігравати важливу роль у контролі бактеріальних популяцій [Porgeorgiev et al., 2013]. З іншого боку, така взаємодія може мати й негативні наслідки для макроорганізму, оскільки бактеріофаги можуть бути важливим резервуаром для генів полірезистентності до антибіотиків та сприяти підвищенню патогенності бактерій через горизонтальний переніс генів [Willner et al., 2011; Modi et al., 2013]. В решті-решт межі між патогенними та мутуалістичними вірусами залишаються невідомими [Haunes, Rohwer, 2011].

Не виключено, що кишкова мікробіота може певним чином впливати на кишковий віром. Сьогодні активно обговорюється питання вірусно-бактеріальних асоціацій. Не зважаючи на розвиток вакцинації і застосування потужних антибіотиків, вірусно-бактеріальні інфекції є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі [Haunes, Rohwer, 2011].

Клінічний перебіг таких інфекцій відрізняється глибшими порушеннями в порівнянні із захворюваннями, викликаними окремо вірусами чи бактеріями [Боковой и др., 1995]. Часто клінічна картина інфекційних захворювань в умовах змішаної інфекції різко змінюється, створюючи труднощі при їх діагностиці. При бактеріальних пневмоніях, що викликані гемофільною паличкою, стрептококами або стафілококами, у людини в 50 % випадків виявляють супутні віруси, серед яких превалює вірус грипу [Loosli, 1968]. Важливою є роль вірусно-бактеріальних асоціацій у патології шлунково-кишкового тракту [Аксенов и др., 1995]. З таких асоціацій найчастіше зустрічаються асоціації шигел Зонне, ентеропатогенних кишкових паличок з різними кишковими вірусами [Шкробко и др., 1967].

Питання вірусно-бактеріальних асоціації не є новим для медичної мікробіології. Ще в середині 20 століття Г.К.Бургвіц показав здатність дріжджових клітин під впливом вірусу змінювати свої морфологічні

і фізіологічні властивості. В свою чергу, віруси під впливом бактерій теж змінюють свої властивості. Вченими показано, що в культурах клітин комбінація вірусу і бактерій викликає більш виражений цитопатичний ефект, ніж моноінфекція вірусами або бактеріями [Зильбер, 1952]. Аналогічний результат досягається при інфікуванні культури перещеплюваних клітин аденовірусом за три години до внесення шигел та при інфікуванні клітин вірусом грипу з наступним (через 24 години) внесенням стафілококу [Токарь и др., 1971].

Відомо про здатність бактерії під дією вірусів набувати здатності проникати в цитоплазму і навіть в ядро клітини [Бахуташвили и др., 1981]. Це явище дослідники інтерпретують як зростання вірулентності бактерій в умовах змішаних інфекцій. Хоча інші науковці вважають, що в даному випадку слід казати не про зростання вірулентності, а про зміну властивостей самої еукаріотичної клітини по відношенню до бактерій [Гостева, 1984]. Описано збільшення адсорбційних властивостей еукаріотичних клітин при їх попередньому інфікуванні вірусом [Sanford, 1978]. Припускають, що це відбувається за рахунок зміни рецепторної структури їх мембрани під дією вірусів. Висловлено припущення про здатність вірусних глікопротеїдів, які вбудовуються в мембрану еукаріотичної клітини, слугувати рецепторами для бактеріальних клітин [Sanford, 1979].

Дуже цікавим і важливим для практичної охорони здоров'я є ступінь прояву вірулентних властивостей збудників в умовах змішаної інфекції. Посилення патогенної дії було неодноразово показано в дослідях, спрямованих на визначення вірулентності. Так, у стафілококів, виділених з культури клітин, інфікованої ними одночасно з вірусом грипу, помічено зростання дерматонекротичних властивостей [Токарь и др., 1971]. Описано стимулюючий вплив вірулентних стафілококів на репродукцію вірусу грипу. Автори пов'язують це з руйнуванням клітин стафілококами, в результаті чого прискорюється вихід віріонів грипу з клітин [Токарь и др., 1971].

Разом із тим, деякі вірулентні штами бактерій, на відміну від авірулентних, навпаки, можуть мати інгібуючий вплив на репродукцію вірусів в перещеплюваних клітинних культурах. Подібний ефект пов'язують із швидко наступаючою деструкцією клітин моношару за рахунок цитопатичної дії бактерій, що перериває цикл розвитку вірусів в інфікованій клітині [Эссель и др., 1978]. Натомість, у вірусу грипу внаслідок взаємодії з *S.aureus* в двічі зростає здатність до аглютинації еритроцитів, а також посилюється цитопатична дія, яка проявляється скороченням життєздатності культури клітин на 2 доби, при цьому зростає концентрація вірусу грипу [Паньков, 2012]. Помічено також, що при відсутності вірусу грипу *S. aureus* в культурі клітин росте значно гірше, а його фактори патогенності проявляються помітно слабше [Паньков, 2010]. Описано важливу роль асоціації респіраторних вірусів та бактеріальних патогенів (пневмокок, гемофільна паличка і моракселла катараліс)

у патогенезі середнього отиту [Moore et al., 2010].

Відомі експериментальні праці про взаємодію мікоплазм та онковірусів. Вчені досліджували такі асоціації на моделі перещеплюваних клітин [Быковский, Миллер, 1979; Миллер, Раковская, 1983]. Встановлено, що *M. agalactiae*, *M. bovis genitalium* виявляються переважно в тих міжклітинних просторах, де сконцентровані найбільші скупчення віріонів BLV (*bovine leukemia virus*). Зареєстровано феномен адсорбції віріонів на поверхні мікоплазм. Встановлено здатність онковірусів типу С і D адсорбуватися на поверхні бактеріальних клітин (*S. typhi*, *E. coli*, *M. tuberculosis*) та показано зростання репродукції онковірусів в перещеплюваних клітинах L929 при їх взаємодії з *M. tuberculosis* (штам БЦЖ). Дослідники описують особливості взаємодії таких асоціантів з еукаріотичною клітиною: фагоцитоз бактерій з адсорбованими на них віріонами і подальше формування фагосом, що містять як бактерії, так і віруси [Гостева, 1984]. У цілому вірусно-бактеріальні асоціації характеризуються взаємним посиленням факторів патогенності та персистенцією асоціантів, що сприяє дисбіозу з домінуванням патогенної мікрофлори та розвитку бактеріальних ускладнень [Паньков, 2011].

Симбіоз вірусів та бактерій може мати різні наслідки для гомеостазу організму хазяїна та впливати на характер перебігу інфекційного процесу. При комплексній оцінці мікрофлори з використанням ГРХ отримано дані, які корелюють з патогенетично обумовленими особливостями клінічної картини вірусних і бактеріальних кишкових інфекцій. Так, при бактеріальних ГКІ внаслідок інвазії збудника виникає запальний процес у слизовій оболонці товстої кишки з пригніченням метаболічної активності більшості мікроорганізмів. На відміну

від бактеріальних, при вірусних ГКІ патологічний процес захоплює верхні відділи ШКТ і тонкий кишківник з розвитком ферментопатії (дисахаридозна недостатність) [Белобородова, Белобородов, 2000].

Виявлені значні комплексні зміни мікрофлори декількох біотопів організму (кишечника, зіву, носа, сечовивідних шляхів) при гострих і хронічних вірусних гепатитах. Крім того, при гострому вірусному гепатиті В показана пряма, а при вірусному гепатиті А - зворотна залежність тяжкості хвороби та вираженості дисбіотичних змін ряду біотопів організму. Описані більш виражені зміни біоценозу у хворих з гострими і хронічними вірусними гепатитами, які мають супутні хронічні захворювання, що зумовлені ендемічними інфекціями, з патологією травної системи, і максимальні - у хворих з дегенеративними захворюваннями [Толоконская и др., 2010; Cadwell, 2015].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, людський шлунково-кишковий тракт є середовищем для однієї з найскладніших мікробних екосистем.

2. Науковий прогрес із залученням сучасних методів секвенування дозволяє не тільки встановити наявність вірусних агентів, але й з'ясувати їх вплив на здоров'я людини, зокрема, прояснити патогенез деяких кишкових та позакишкових захворювань.

Сьогодні існує достатня кількість наукових праць, направлених на вивчення взаємодії організму людини та вірусних агентів. Подальші дослідження у даному напрямку, безсумнівно, нададуть нові можливості для лікування інфекційних хвороб.

### Список літератури

- Аксенов О.А. Роль персистируючих ДНКових инфекций в патогенезе сочетанных вирусных инфекций / О.А.Аксенов, З.А.Осипова, Л.Г.Горячева //Сб. матер. межрегион. научно-практ. конф.: Микст-инфекции у детей.- Москва, 1995.- С.34-40.
- Бахуташили В.И. Иммунодепрессия и вирусные инфекции /В.И.Бахуташили, Б.М.Корсантия, М.Г.Тогадзе.- АН ГССР, Ин-т эксперим. морфологии им.А.Н. Натишвили.- Тбилиси: Мецниереба, 1981.- 114с.
- Белобородова Н.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма /Н.В.Белобородова, С.М.Белобородов //Антибиотики и химиотер.- 2000.- Вып.2.- С.28-35.
- Быковский А.Ф. Ультраструктурная характеристика вируса бычьего лейкоза и его ассоциантов в культуре тканей /А.Ф.Быковский, Г.Г.Миллер //В сб.: Вирусы рака и лейкоза.- М., 1979.- С.115-117.
- Гостева В.В. Взаємодія бактерій, вірусів і еукаріотичних клітин в умовах змішаної інфекції (електронно-мікроскопічне дослідження): автореф. ... к. біол. н.: спец. 03.00.07 "мікробіологія" /В.В.Гостева.- Москва, 1984.- 30с.
- Зильбер Л.А. О симбиозе вирусов и микробов /Л.А.Зильбер //Успехи совр. биологии.- 1952.- Вып.33.- С.81-100.
- Миллер Г.Г. Электронно-микроскопическое изучение ассоциации микоплазмы и бычьего лейкозного вируса в культуре ткани /Г.Г.Миллер, И.В.Раковская //Вопр. Вирусологии.- 1983.- Вып.5.- С.615-622.
- Паньков А.С. Межбактериальные взаимодействия при гриппе /А.С.Паньков //Инфекционные болезни.- 2011.- Т.9.- №1.- С.285.
- Паньков А.С. Модификация факторов патогенности в вирусно-бактериальной ассоциации /А.С.Паньков /Матер. VIII междунар. конф.: conference "Dny v?dy-2012".- L?ka?stv?. Ekologie: Praha, 2012.- С.7-10.
- Паньков А.С. Характеристика бактериальных ассоциаций при гриппе /А.С.Паньков //Вестник Росс. гос. мед. унив.- 2010.- №2.- С.528.
- Токарь Р.Г. Результаты совместного заражения тканевой культуры вирусом гриппа А2 и стафилококком /Р.Г.Токарь, Л.Я.Закстельская, С.Ф.Шендерович //ЖМЭИ.- 1971.- №6.- С.100-103.
- Толоконская Н.П. Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов /Н.П.Толоконская, И.В.Покровская, Н.И.Хохлова //Бюлл. Сибирского отд. Росс. академии мед. наук.- 2010.- №141.- С.88-95.
- Шкробко В.А. Микробно-вирусные ассоциации при острых кишечных расстройствах у детей /В.А.Шкробко, А.И.Яковлев, Е.Б.Белявский //В кн.: Полиомиелит и вирусные энцефалиты. Энтеровирусы. Матер. пробл. комисс. АМН СССР.- 1967.- Вып.1.- С.171-172.
- Эссель А.Е. Вирусно-бактериальные ассоциации /А.Е.Эссель, Л.Г.Пантелеева, А.М.Мясненко.- Изд-во Ростовс-

- кого Унив-та, 1978.- 224с.
- A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium / B.A.Duerkop, C.V.Clements, D.Rollins [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.- 2012.- Vol.109, №43.- P.17621-17626.
- Acevedo A. Library preparation for highly accurate population sequencing of RNA viruses /A.Acevedo, R.Andino // *Nature Protocols*.- 2014.- Vol.9, №7.- P.1760-1769.
- Ackermann H.W. Phage classification and characterization /H.W.Ackermann // *Methods in Molecular Biology*.- 2009.- Vol.501.- P.127-140.
- Adherence of group B streptococci and human erythrocytes to influenza A virus-infected MDCK cells (40424) / B.A.Sanford, N.Smith, A.Shelokov [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*- 1979.- Vol.160.- P.226-232.
- Antibiotic Treatment Expands the Resistance Reservoir and Ecological Network of the Phage Metagenome /Sh.R. Modi, H.H. Lee, C.S.Spina [et al.] // *Nature*.- 2013.- Vol.499 (7457).- P.219-222.
- Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? /M. de Paepe, M.Leclerc, C.R.Tinsley [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infect. Microbiol.*- 2014.- Vol.5.- Article 39.- 11p.
- Brussow H. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion /H.Brussow, C.Canchaya, W.-D.Hardt // *Microbiology and Molecular Biology Rev.*- 2004.- Vol.68, №3.- P.560-602.
- Cadwell K. Expanding the Role of the Virome: Commensalism in the Gut /K.Cadwell // *J. of Virology*.- 2015.- Vol.89, №4.- P.1951-1953.
- Cario E. Microbiota and innate immunity in intestinal inflammation and neoplasia /E.Cario // *Current Opinion in Gastroenterology*.- 2013.- Vol.29, №1.- P.85-91.
- Cuesta A.M. Enhancement of DNA vaccine potency through linkage of antigen to filamentous bacteriophage coat protein III domain I /A.M.Cuesta, E.Suarez, M.Larsen [et al.] // *Immunology*.- 2006.- Vol.117, №4.- P.502-506.
- Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses / N.Popgeorgiev, S.Temmam, D.Raoult [et al.] // *Intervirology*.- 2013.- Vol.56.- P.395-412.
- Duerkop B.A. Resident viruses and their interactions with the immune system / B.A.Duerkop, L.V.Hooper // *Nature Immunology*.- 2013.- Vol.14, №7.- P.654-659.
- Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? /P.Lepage, J.Colombet, P.Marteau, T.Sime- Ngando [et al.] // *Gut*.- 2008.- Vol.57, №3.- P.424-425.
- Eckardt A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J.Eckardt, D.C.Baumgart // *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*.- 2011.- Vol.6, №1.- P.54-63.
- Fields B.N. *Fields' Virology* /B.N.Fields, D.M.Knipe, P.M.Howley // Lippincott-Williams.- Philadelphia, 2007.- 89p.
- Foxman E.F. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease / E.F.Foxman, A.Iwasaki // *Nature Reviews Microbiology*.- 2011.- Vol.9, №4.- P.254-264.
- Glass R.I. Norovirus gastroenteritis /R.I.Glass, U.D.Parashar and M.K.Estes // *The New England J. of Medicine*.- 2009.- Vol.361, №18.- P.1726-1785.
- Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut / A.Reyes, M.Wu, N.P.McNulty [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.- 2013.- Vol.110, №50.- P.20236-20241.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation /D.Hanahan, R.A.Weinberg // *Cell*.- 2011.- Vol.144, №5.- P.646-674.
- Haynes M. The human virome /M.Haynes, F.Rohwer // *Metagenomics of the Human Body*.- Ed: Karen E. Nelson.- Springer Link, 2011.- P.63-77.
- Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection / E.S.Barton, D.W.White, J.S.Cathelyn [et al.] // *Nature*.- 2007.- Vol.447, №7142.- P.326-329.
- Horizontally acquired glycosyltransferase operons drive salmonellae lipopolysaccharide diversity / M.R.Davies, S.E.Broadbent, S.R.Harris [et al.] // *PLoS Genetics*.- 2013.- Vol.9, №6.- Article ID e1003568.  
<http://techparm.ru/epidemiology> 1-120.
- Jane C. Deng Viral-bacterial interactions- therapeutic implications /C.Jane // *Influenza Other Respir. Viruses*.- 2013.- Vol.7.- P.24-35.
- Lee Y.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? /Y.K.Lee, S.K.Mazmanian // *Science*.- 2010.- Vol.330, №6012.- P.1768-1773.
- Loosli C. Synergism between respiratory viruses and bacteria /C.Loosli // *Yaie J. Biol. Med.*- 1968.- Vol.40.- P.522-540.
- McFall-Ngai M. Adaptive immunity: Care for the community /M.McFall-Ngai // *Nature*.- 2007.- Vol.445, №7124.- P.153.
- Meessen-Pinard M. Evidence of in vivo prophage induction during clostridium difficile infection /M.Meessen-Pinard, O.Sekulovic, L.-C.Fortier // *Applied and Environmental Microbiology*.- 2012.- Vol.78, №21.- P.7662-7670.
- Metagenomic detection of phage-encoded plateletbinding factors in the human oral cavity /D.Willner, M.Furlan, R.Schmieder [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2011.- Vol.108, Suppl. 1.- P.4547-4553.
- Mokili J.L. Metagenomics and future perspectives in virus discovery / J.L.Mokili, F.Rohwer, B.E.Dutilh // *Current Opinion in Virology*.- 2012.- Vol.2, №1.- P.63-77.
- Moore H.C. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic Aboriginal and non-Aboriginal children /H.C.Moore, P.Jacoby, A.Taylor [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 2010.- Vol.29 (6).- P.540-545.
- Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota /S.Mills, F.Shanahan, C.Stanton [et al.] // *Gut microbes*.- 2013.- Vol.4, №1.- P.4-16.
- Non-specific translocation of peptidic displaying bacteriophage particles across the gastrointestinal barrier / M. H a m z e h - M i v e h r o u d , A.Mahmoudpour, H.Rezazadeh [et al.] // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.- 2008.- Vol.70, №2.- P.577-581.
- Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome /S.A.Handley, L.B.Thackray, G.Zhao [et al.] // *Cell*.- 2012.- Vol.151, №2.- P.253-266.
- Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing //J. Qin // *Nature*.- 2010.- Vol.464.- P.59-65.
- Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice /X.Zhang, A.D.McDaniel, L.E.Wolf [et al.] // *J. of Infectious Diseases*.- 2000.- Vol.181, №2.- P.664-670.
- Rapid evolution of the human gut virome / S.Minot, A.Bryson, C.Chehoud [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.- 2013.- Vol.110, №30.- P.12450-12455.
- RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses / T.Zhang, M.Breitbart, W.H.Lee [et al.] // *PLoS Biology*.- 2006.- Vol.4, №1.- P.108-118.
- Rohwer F. Global phage diversity /F.Rohwer // *Cell*.- 2003.- Vol.113, №2.- P.141.
- Sanford B.A. Bacterial Adherence to Virus-Infected Cells: A Cell Culture Model of Bacterial Superinfection /B.A.Sanford, A.Shelokov, M.A.Ramsey // *J. of Inf. Dis.*- 1978.- Vol.137.- P.176-181.
- Sequence heterogeneity among human picobirnaviruses detected in a gastroenteritis outbreak /K.Banyai, F.Jakab, G.Reuter [et al.] // *Archives of Virology*.- 2003.- Vol.148, №12.-

- P.2281-2291.  
Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4: a new challenge for microbiology /M.Muniesa, J.A.Hammerl, S.Hertwig [et al.] //Applied and \*Environmental Microbiology.- 2012.- Vol.78, №12.- P.4065-4073.
- Smits L. Human picobirnaviruses identified by molecular screening of diarrhea samples /L.Smits, A.D.M.E.Osterhaus //J. of Clin. Microbiology.- 2010.- Vol.48, №5.- P.1787-1794.
- Stelekati E. Chronic bystander infections and immunity to unrelated antigens /E. Stelekati, E.J.Wherry //Cell Host and Microbe.- 2012.- Vol.12, №4.- P.458-469.
- Sun L. Host genetic susceptibility, dysbiosis, and viral triggers in inflammatory bowel disease /L.Sun, G.M.Nava, T.S.Stappenbeck //Current Opinion in Gastroenterology.- 2011.- Vol.27, №4.- P.321-327.
- The antibody response to bacteriophage phi-X 174 in newborn premature infants /J.W.Uhr, J.Dancis, E.C.Franklin [et al.] //The J. of clin. investigation.- 1962.- Vol.41.- P.1509-1513.
- The human gut virome: Interindividual variation and dynamic response to diet /S.Minot, R.Sinha, J.Chen [et al.] // Genome Research.- 2011.- Vol.21, №10.- P.1616-1625.
- Viral diversity and dynamics in an infant gut /M.Breitbart, M.Haynes, S.Kelley [et al.] //Research in Microbiology.- 2008.- Vol.159, №5.- P.367-373.
- Virgin H.W. Redefining chronic viral infection /H.W.Virgin, E.J.Wherry, R.Ahmed // Cell.- 2009.- Vol.138, №1.- P.30-50.
- Virgin H.W. The virome in mammalian physiology and disease /H.W.Virgin // Cell.- 2014.- Vol.157, №1.- P.142-150.
- Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers /A.Reyes, M.Haynes, N.Hanson [et al.] //Nature.- 2010.- Vol.466, №7304.- P.334-338.
- White D.W. Immune modulation during latent herpesvirus infection /D.W.White, R.S.Beard, E.S.Barton //Immunol. Reviews.- 2012.- Vol.245, №1.- P.189-208.

**Бобыр В. В., Понятовский В. А., Дюжикова Е. М., Ширококов В. П.**

#### НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ВИРОМЕ И ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ЕГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

**Резюме.** В обзорной статье обобщены материалы, касающиеся персистенции вирусов в кишечнике человека. Охарактеризована роль вирусных популяций в норме и при патологии. После анализа литературных данных сделан вывод, что желудочно-кишечный тракт является средой для одной из самых сложных микробных экосистем, которая требует более глубокого изучения его состава, роли в физиологических процессах а также динамики изменений на влияние внешней среды.

**Ключевые слова:** виром, микробиота, бактериофаги, инфекционность, ассоциации, нормальная микрофлора, кишечные инфекции.

**Bobyry V.V., Ponyatovsky V.A., Djugikova E.M., Shyrobokov V.P.**

#### NEW FACTS ABOUT HUMAN VIROME AND INFLUENCE OF MICROBIOTA ON ITS FUNCTIONING

**Summary.** In this review article facts about viral persistence in the human gut are summarized. It is described the role of viral populations during health and diseases. After analyzing of the literary facts it was concluded that the gastrointestinal tract is an environment for one from the most complex microbial ecosystems, which requires of more deeper study of its composition, role in physiological processes, as well as the dynamics of changes under influence of the environment.

**Key words:** virome, microbiota, bacteriophages, contagiousness, associations, normal microflora, intestinal infections.

**Рецензент:** д. мед.н., профессор Войцеховський В.Г.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2015 р.

Бобир Віталій Васильович - к. мед. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; Vitalibobyry@ukr.net

Понятовський Вадим Анатолійович - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; vadpon@yandex.ru

Дюжикова Олена Михайлівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; narinede@mail.ru

Ширококов Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; shirobokov-bent@rambler.ru

© Головатюк Л.М.

УДК: 616.36-002-009-16:612

**Головатюк Л.М.**

Кременецька гуманітарно-педагогічна академія ім.Тараса Шевченка (вул. Лицейна 1, м. Кременець, Тернопільська обл., 47004, Україна)

## РОЛЬ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ УШКОДЖЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

**Резюме.** В статті розглянуто роль етіологічних факторів у розвитку ушкоджень товстої кишки. Обґрунтовано основні причини виникнення та поширення гастроентерологічних захворювань. Встановлено, що наведені етіологічні чинники призводять до порушень нейрогуморальної регуляції, змін мікробіоценозу товстої кишки, виникнення синдрому ендогенної інтоксикації, морфологічних змін у слизовій товстої кишки.

**Ключові слова:** товста кишка, хронічний коліт, етіологічні фактори.

### Вступ

Медичне та соціальне значення захворювань органів травлення визначається значною поширеністю їх се-

ред різних груп населення, у тому числі в молодих осіб, значними втратами як тимчасової, так і стійкої