

УДК: 616.931+591.577:574.474

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРСИСТЕНЦІ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ДИФТЕРІЇ
Рижкова Т.А.
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Епідемія дифтерії, яка у 90-х роках ХХ століття охопила Україну, стала приводом того, що робоча група Європейського регіонального бюро ВООЗ дотепер відносить Україну до проблемних з дифтерії держав Європи [1].

Проведення масової імунізації проти дифтерії в Україні забезпечило створення напруженого популяційного імунітету в 1997-1998 рр., коли загальна кількість захищених від дифтерії людей (з титром антитіл $\geq 0,1$ МО/мл) досягла 80%, чверть населення стали високоімунними ($\geq 1,0$ МО/мл), а середня концентрація протидифтерійних антитіл становила 0,6 МО/мл. Високий рівень антитоксичного імунітету зберігався лише протягом двох років (1997-1998); починаючи з 1999 р., спостерігається зменшення прощарку захищених осіб (до 67%) і ріст кількості умовно-захищених, що корелює із збільшенням рівня захворюваності на дифтерію. Так, у 1998 р. ріст захворюваності спостерігався в 2 областях України, в 1999 р. – у 3, а в 2000 р. – на 11 адміністративних територіях. У 2000 р. в 9 областях зареєстровано збільшення кількості носіїв токсигенних штамів *C.diphtheriae*. Сповільнились темпи зниження захворюваності: так, у 1998 р., порівняно з попереднім роком, захворюваність зменшилась на 49,4%, у 1999 р. – на 44,8%, а в 2000 р. – лише на 6,0%. На цьому фоні відмічалися високі показники летальності: у 2000 р. летальність на рівні 50% реєструвалась серед дорослих осіб Київської та Хмельницької областей і серед дітей, що захворіли у Вінницькій області [2].

Було б помилкою шукати пояснення активізації епідемічного процесу дифтерії виключно в недоліках імунопрофілактики (подовження інтервалу між щепленнями, зміна антигенного навантаження на цикл імунізації, велика кількість відмов і безпідставних протипоказань до щеплень, фальсифікація щеплень у дітей та відсутність планової ревакцинації дорослого населення) [3-6]. Йдеться про глобальні об'єктивні циклічні процеси в складній, взаємопов'язаній соціально-екологічній системі, яку представляє епідемічний процес. Перетворення відбуваються на всіх рівнях процесу. Починаючи з молекулярного, клітинного і організменого, що може проявлятися у змінах клінічної картини сучасної дифтерії. Взаємодія популяції збудника з популяцією людини відбувається на рівні саморегулюючої паразитарної системи. На локальному, регіональному та глобальному рівні людського суспільства реалізується вплив соціальних чинників епідемічного процесу [3, 4], і навіть циклічної діяльності Сонця [7].

Тенденція до збільшення в 2000 р. потенціалу дифтерійної інфекції в окремих регіонах України не дозволяла нехтувати її вивченням та досі потребує вдосконалення та розробки нових методів боротьби саме зі збудником дифтерії, тому що навіть достатня напруженість антитоксичного протидифтерійного імунітету не виключає можливості бактеріоносійства. В літературі наведено дані, що 65% носіїв токсигенних штамів дифтерійних мікробів є гіперімунними до дифтерії, не менше 40% з них також мають діагностично значущі показники рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл класу IgG, а також IgA та IgM. Співставлення імунологічних даних у хворих і носіїв дифтерійної палички виявило однакову направленість змін показників гуморального імунітету. Дифтерійне бактеріоносійство з епідеміологічної точки зору є негативним явищем, а для носія – позитивним, забезпечуючи без клінічних проявів і планових щеплень формування досить високого рівня гуморального імунітету [8-11]. Таким чином, джерело інфекції зберігається. За певних передумов імовірна небезпека реалізації інфікування з виникненням не лише спорадичних випадків захворювання на дифтерію, але й розвитку епідемічних спалахів. Стає очевидною передчасність постановки питання про можливість ліквідації дифтерії, оскільки сучасні досягнення медичної науки в галузі імунопрофілактики не

забезпечують можливість ерадикації збудника хвороби – знищення його як біологічного виду [3, 4, 12]. Крім того, за даними деяких дослідників, подібність показників імунності хворих на дифтерію та здорового населення, дозволяють зробити висновок про можливість захворювань на дифтерію серед населення, в тому числі і з високими титрами протидифтерійних антитіл [13, 14]. Значна частка захворюваності щеплених дозволяє припустити, що хворіють не лише так звані "рефрактерні" щеплені та особи з титрами нижче захисних, а і ті, кого вважають імунними на момент інфікування збудником дифтерії. Щоб проявилась дія токсину у такому організмі, необхідно виникнення стану сприйнятливості. Патогенетичним механізмом виникнення сприйнятливості може бути гіпо- і навіть десенсибілізація організму факторами патогенності збудників, які паразитують, розмножуються та продукують токсини в місці специфічної локалізації. Дія токсину в період розвитку гіпосенсибілізації та досягнення десенсибілізації ("мертва зона") відбувається за законом розвитку парадоксальної чутливості до токсинів (феномен Беринга) і триває до початку імунної активності, в тому числі вторинної імунної відповіді організму на дифтерійний антиген, що надійшов природним шляхом. Результати експериментів, що проведені на тваринах, свідчать про можливість виникнення "пробою" імунної відповіді у щеплених, коли внаслідок зв'язування протидифтерійних антитіл дифтерійним анатоксином (феномен десенсибілізації Безредка) у сироватці крові щеплених спостерігається значне падіння титру антитіл через 24-48 годин, які методом реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) зовсім не виявляються або виявляються в незначній кількості [15]. Вищенаведене свідчить про те, що в сучасних умовах показники протидифтерійного імунітету населення не можуть бути єдиними і достовірними критеріями сприйнятливості до цієї інфекції.

Збудником дифтерії є *Corynebacterium diphtheriae* роду *Corynebacterium* [8, 16]. Патологічні зміни, що спостерігаються при дифтерії, обумовлені дією екзотоксину. Дифтерійний токсин (ДТ) – кислий глобулярний білок, що складається з одного поліпептидного ланцюга ($M_r = 58358$). ДТ – інгібітор синтезу білка, високотоксичний для людини, морської свинки, кролів, багатьох видів птахів [17]. ДТ синтезується в бактеріальній клітині у вигляді неактивного попередника і набуває токсичних властивостей під дією бактеріальних і тканинних протеолітичних ферментів типу трипсину [18]. Ключовим механізмом колонізації збудником слизових оболонок є адгезія. Ступінь адгезивності *C. diphtheriae* найбільш висока у хворих маніфестною формою дифтерії, а також у осіб із тривалим бактеріоносійством [19-21]. Збудник потрапляє до організму через покривні тканини, викликаючи місцеві вогнища ушкоджень. Зони інокуляції збудник не залишає, в кровоносну систему не потрапляє. Токсин, що виділяється в процесі життєдіяльності, викликає в зоні прикріплення пошкодження тканин, підвищує проникність гісто-гематичних бар'єрів, що сприяє утворенню фібринозних плівок та розвитку значного набряку тканин. Характерними ознаками дифтерійних фібринозних плівок є їх щільна консистенція, біло-сірий колір, утворення гребінчатих виростів, складінок, повторне виникнення плівок в разі їх видалення [10]. Некротичні плівки сприяють рясному розмноженню коринебактерій та, як наслідок цього, збільшенню продукції токсину [8]. Потрапляючи до кровотоку токсин уражує практично всі органи і тканини [10].

Стосовно деяких коринебактерій (*C.ulcerans*, *C.pseudotuberculosis*) відомо, що окремі їх штами здатні до токсинування так само, як і *C.diphtheriae*, тому при лікуванні уражень, які вони викликають, ефективною є протидифтерійна сироватка [22-25]. *C.ulcerans* і *C.pseudotuberculosis* вважаються природними патогенами великої рогатої худоби, коней, і можливість зараження ними людей вкрай незначна, тому відомі лише окремі випадки, коли при клінічній картині захворювання, схожій з клінічною картиною дифтерії, були виділені токсигенні *C.ulcerans* [23].

Коринебактерії, що мають широке поширення в популяції людей (*C.pseudodiphtheriticum*, *C.xerosis* та ін.), традиційно вважаються сапрофітами слизових оболонок верхніх дихальних шляхів людини. Але крім дифтерійного токсину, коринебактерії, навіть нетоксигенні, мають інші фактори агресії, як то гіалуронідазу, нейрамінідазу, дермонекротоксин та інші [3, 26-30]. Нетоксигенні коринебактерії та дифтероїди є етіологічним чинником різноманітних захворювань (ангіни, сепсис, артрити, ендокардити, менінгіти та інші гнійно-септичні ураження) [8, 26-28, 31-34]. Проте патогенез таких захворювань принципово відрізняється від патогенезу дифтерії, в основі якого лежить специфічне дифтеритичне запалення, спричинене дифтерійним екзотоксином [3].

Токсиноутворююча функція є природно варіабельною. Токсиноутворення *in vitro* може ставати слабким, повільним, може виявлятися не в перших, а в подальших пасажах на штучних живильних середовищах. Можливе заселення носоглотки хворого кількома видами коринебактерій, в тому числі токсигенними та нетоксигенними штамми *C.diphtheriae* [35].

Використання полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) відкриває ряд нових можливостей для виявлення "мовчазного" тох-гену як у чистих культурах коринебактерій, так і в клінічному матеріалі. Порівняння фенотипових (імунохімічних і цитотоксичних) та генодіагностичних (ПЛР) методів при визначенні ознаки токсигенності у ізолятів *C.diphtheriae* і *C.ulcerans* показало, що найбільш точно прояви токсигенності *in vivo* відображав цитотоксичний метод, а деякі токсигенні за результатами ПЛР штами фенотипічно свою активність не проявляли. Це пов'язується з тим, що експресія фагового тох-гена керується спеціальним регуляторним геном (*dtxR*), який входить до геному коринебактерій дифтерії. Останній залежно від наявності деяких внутрішніх і зовнішніх умов може як посилювати, так і гальмувати продукцію токсину [36, 37].

Встановлено, що з 873 нетоксигенних в Elec-тесті штамів *C. diphtheriae*, виділених в м. Києві в 1997-2000 рр., $7,5 \pm 1,0\%$ містили в своєму геномі тох-ген. Відсоток поширеності тох-гена серед коринебактерій біотипа *gravis* і *mitis* приблизно однаковий (9-11%), але за експресією тох-гена на популяційному рівні біотип *gravis* переважає біотип *mitis* в 5-10 разів, що особливо проявляється в період епідемічного підйому захворюваності на дифтерію [36].

Рівень біосинтезу дифтерійного токсину циркулюючих в Україні в період 1993-1998 рр. у 60,8% штамів *C. diphtheriae* був дуже високим (штами викликали пошкодження 90-100% клітин моношару HeLa, що відповідає 2-2,5 DL_{min} дифтерійного токсину), третина штамів викликала пошкодження 60-80% клітин (0,5-1 DL_{min}), і тільки окремі штами виявили низьку здатність до токсиноутворення і викликали пошкодження 10-20% клітин (0,1 DL_{min}) [18].

Джерелом інфекції при дифтерії є хворі та бактеріоносії. Хворий виділяє збудника на протязі всієї хвороби, а також часто продовжує виділяти його в періоді реконвалесценції. Строк бактеріоносійства перехворівших коливається в значних межах. На протязі першого місяця одужання паличка Леффлера виділяється у 14-20%, на протязі 2 місяців – у 2-7% та на протязі 3 місяців – у 0,3-4%. Було виявлено також випадки, коли носійство спостерігалось до 14-17 тижнів. Найбільш тривале носійство відзначали при дифтерії носа. Поряд із бактеріоносійством реконвалесцентів при дифтерії має місце також і "здорове" носійство, яке зустрічається в 0,03-75% випадків [27]. "Здорові" носії найчастіше складають більшість, до 30% мають хронічні тонзиліти, 5-12% (під час спалахів ГРВІ й більше) – гострі захворювання верхніх дихальних шляхів. Багато дослідників відмічають збільшення циркуляції коринебактерій серед населення під впливом гострих респіраторних захворювань. За спостереженнями О.Н.Костюковської, грип є одним з факторів, що стимулюють епідемічний процес дифтерійної інфекції: циркуляція токсигенних коринебактерій в період прояву масових захворювань на грип посилюється в 7,5-15 разів [26].

Епідеміологічну значущість бактеріоносійства при дифтерії важко переоцінити. І хоча бактеріоносії виділяють збудник в значно меншій кількості, приблизно в 10 разів менше, ніж хворий на дифтерію, вони, залишаючись невиявленими, найчастіше і є джерелом інфекції. Епідеміологічно найбільш небезпечні бактеріоносії, що виділяють мікробів тривалий час (до 1 міс. та більше) [26-28].

53,6% хворих на дифтерію дітей було доставлено в стаціонар з осередків інфекції, де спостерігалися групові захворювання на дифтерію осіб різних вікових груп. Слід зазначити, що у випадках групових захворювань дітей у сімейних осередках інфекції індекс сприйнятливості значно перевищує відповідні, характерні для дифтерії показники сприйнятливості – 0,15-0,2. Відомо, що 17,9% хворих на дифтерію знаходилися в контакт з хворими на ангіну (гострий тонзиліт), 14,9% – з хворими на гострі респіраторні захворювання. У 13,5% хворих даних за контакт з хворими на дифтерію чи подібне захворювання не виявлено [12]. Установлено, що сезонному та епідемічному підвищенню захворюваності на дифтерію і бактеріоносійства токсигенних коринебактерій дифтерії передують підвищення захворюваності на ангіни на тлі високого рівня циркуляції нетоксигенних штамів, під час якого відбувається накопичення збудника і посилення його токсигенних і вірулентних властивостей [38]. Наявність кореляційних зв'язків між річними рівнями захворюваності на дифтерію, ангіни та рівнем бактеріоносійства вказує на взаємозв'язок цих процесів і, можливо свідчить, що атипові форми дифтерії, які перебігають під маскою неспецифічної запальної патології ЛОР-органів, є прихованою часткою епідемічного процесу дифтерії [12, 38].

Згідно з даними літератури, в мікробіологічній, клінічній та епідеміологічній практиці мікроорганізми, що мешкають в екологічних нішах "персистенції" коринебактерій дифтерії, відіграють дуже важливу роль. Члени мікробної спільноти можуть як сприяти, так і протидіяти заселенню патогенних коринебактерій; обтяжувати перебіг дифтерійної інфекції та перешкоджати лікуванню хворих та бактеріоносіїв чи, постійно взаємодіючи, сприяти втраті факторів патогенності та механізмам очищення від збудника, що персистує в макроорганізмі.

В плані різноманітних паразитоценозів дуже заслуговують на увагу асоційовані з іншою бактеріальною флорою форми дифтерії, яка діагностується при цілеспрямовано проведених дослідженнях [4].

Майже у 2/3 хворих на дифтерію в 1997 р. спостерігалися хронічні ЛОР-захворювання або "часті" ангіни в анамнезі. У кожного третього з тих, хто був обстежений на супутню патогенну мікрофлору, виділені патогенний стафілокок, гемолітичний стрептокок або пневмокок. Є також повідомлення про плівчасту ангіну, що була викликана пневмококами. В 80-х роках повідомляли про випадки мембранозного фарінгіту, викликаного *Corynebacterium haemolyticum*, що дуже нагадував дифтерію. При цьому даний мікроорганізм, по морфології дуже схожий зі збудником дифтерії, погано росте на селективних середовищах для вилучення *C. diphtheriae* та не продукує дифтерійного токсину, що призводить до неефективності антитоксичної терапії. Таким чином супутня патогенна мікрофлора може не тільки порушувати колонізаційну резистентність носоглотки, сприяючи розвитку дифтерійної інфекції, а також імітувати дифтерійні плівки, що обумовлює діагностичні помилки [39].

Існують окремі повідомлення, про те, що наявність у хворих на дифтерію хронічного тонзиліту, особливо декомпенсованого, призводить до зниження темпів регресу локальних проявів, збільшенню видового складу мікробіоценозу та ступеня заселення ротоглотки, а також збільшення тривалості вилучення коринебактерій дифтерії [40].

Відомо, що інфікування та формування певного рівня інфекційного процесу при попаданні в організм токсигенних штамів *C. diphtheriae* значною мірою детерміновані станом локальних механізмів захисту. Серед факторів неспецифічного захисту окрім секреторного IgA, Т-лімфоцитів, фагоцитарної системи захисту

нейтрофілів вагоме значення належить колонізаційній резистентності слизової оболонки. Колонізаційна резистентність (КР) слизової оболонки ротоглотки, як прояв саногенного механізму захисту, забезпечується, насамперед, α -стептококами та лактобактеріями – ступенем здатності їх колонізувати клітини епітелію слизової оболонки. При вивченні розладів колонізаційної резистентності у хворих на дифтерію виявлено розширення спектра висіяних з ротоглотки патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. З патогенних мікробів-асоціантів привертає увагу β -гемолітичний стрептокок. При цьому у хворих на середньотяжку форму дифтерії дифтерійно-стрептококові бактерійні асоціації виявлялися частіше (30,1% проти 20,0%; $p < 0,05$). Це свідчить про обтяжливий вплив паразитоценозів на перебіг захворювання. Інші мікроби-асоціанти виявлялися з меншою частотою: епідермальний стафілокок – в 11,4-13,3% випадків; ентеробактерії – 5,7-7,2%; клебсієла – 2,9-6,0%; гриби роду *Candida* – 5,7-4,8%; золотистий стафілокок 11,4-12,0%; синьогнійна паличка виявлялась тільки при середньотяжкій формі дифтерії в 2,4% випадків. Щодо вмісту нормальної мікрофлори у хворих на дифтерію констатоване виділення α -стептококів при легкій формі дифтерії у 20,0% хворих, середньотяжкій – лише у 2,4 хворих. Лактобактерії у хворих як на легку, так і середньотяжку форму дифтерії виділено із слизу ротоглотки у всіх випадках, але кількість їх була знижена. При цьому виявлено пряму залежність між ступенем зниження кількості лактобактерій та тяжкістю хвороби [41].

Окремі дослідники стверджують, що гостра неспецифічна патологія ЛОР-органів в 40-47% випадків достовірно сприяє пригніченню антитоксичного протидифтерійного імунітету [42]. Значним недоліком таких досліджень є розгляд гострої неспецифічної ЛОР-патології як нозологічної одиниці без урахування етіологічних чинників захворювання.

При вивченні мікробіоценозів носіїв коринебактерій дифтерії дослідники отримали досить різні результати. Деякі вказують, що при короткотривалому носійстві домінує кокова флора ($64 \pm 12\%$) з вираженим патогенним потенціалом, і це дає можливість припустити, що перевага патогенної кокової флори у носіїв пов'язана з патологічними процесами в носоглотці. Інші виявили при короткотривалому носійстві дифтерійних бактерій *S. pseudodiphtheriticum*, в кількості, що перевищує всі види представників індигенної та факультативної груп. Під час тривалого носійства коринебактерій дифтерії дослідники вказують більш однозначні результати досліджень: у 39,9-42,8% виявлені дріжджеподібні гриби роду *Candida* (10^2 - 10^4 КОЕ/г), гемолітичні стрептококи – у 46,4% (10^4 - 10^6 КОЕ/г), стафілококи 35,5-60,7% (10^2 - 10^4 КОЕ/г). Антагоністичну активність проти коринебактерій дифтерії мали деякі штами стрептококів та дифтероїди. Деякі представники мікрофлори мигдаликів були в більшій мірі антагоністами біовара *mitis* порівняно з біоваром *gravis*. 83,3% дифтероїдів, 75% стрептококів, 58,3% стафілококів мали антагоністичний вплив на коринебактерії *mitis*-варіанту. І тільки 33,3-50% штамів тих самих видів пригнічували ріст коринебактерій варіанта *gravis* [43, 44].

При вивченні взаємовпливу стафілокока та дифтерійної палички в асоціації показано зміну ферментативних властивостей (розщеплення сахарози) та посилення токсигенності у деяких штамів *S. diphtheriae*, а також інгібування росту та розмноження коринебактерій дифтерії продуктами метаболізму стафілокока. Навпаки, продукти життєдіяльності дифтерійної палички стимулювали ріст стафілокока. [45]. Антагоністичною активністю стосовно циркулюючого штаму *S. diphtheriae* та виробничого штаму PW-8 володіє *Mucosoccus hypergeroxydans* – п'ятикратний сумісний пасаж цих штамів призводив до втрати токсигенності обох штамів [46].

Відомі також факти зниження чутливості дифтерійних бактерій до декаміну та еритроміцину в присутності грибів *S. albicans* [47].

Незважаючи на вищенаведені дослідження, дуже актуальною є проблема вивчення мікробних спільнот у хворих на дифтерію, реконвалесцентів і "здорових" носіїв, а також мікробних спільнот вільних від збудника

дифтерії. Співіснування декількох видів мікроорганізмів обумовлює різні форми взаємовідносин мешканців, де члени мікробіоценозів можуть конкурувати за поживні речовини та місце проживання або співпрацювати один з одним в метаболічних функціях, генетичному обміні, протистоянні захисним факторам макроорганізму чи антибактеріальній терапії. Детальніше вивчення взаємовідношень мікроорганізмів в їх природних чи штучно створених асоціаціях може допомогти у вирішенні питання санації бактеріоносіїв коринібактерій дифтерії та реконвалесцентів, які здатні тривалий час виділяти збудника в оточуюче середовище.

Збудник дифтерії здатен заселяти не тільки поверхні слизових оболонок біологічних ніш людини, а й більш глибокі прошарки тканин, де низькі концентрації кисню можуть виступати в якості індукуючих факторів відносно персистуючих бактерій, наприклад, лімфоїдні тканини піднебінних мигдаликів, під час розвитку специфічного запалення та утворення плівок, чи під час "здорового" бактеріоносійства. Тому є доцільним вивчення мікробних популяцій не тільки слизової оболонки поверхні мигдаликів, а й біоптатів тканин мигдаликів. Тим більше, що це питання вивчено не в повному обсязі, а існують лише окремі повідомлення по відмінності поверхневої мікрофлори та мікрофлори біоптатів мигдаликів [48].

Питання впливу зміни концентрації кисню в бік її зменшення в процесі росту та розмноження мікроорганізмів є важливим для розуміння патогенезу персистенції, мінливості та формування гетерогенності циркулюючих популяцій мікроорганізмів. Нажаль, ці питання залишаються практично не вирішеними. Найбільше вивчався вплив зміни напруження розчиненого в середовищі кисню на промислові культури [49, 50].

Дослідження дії кисню на культури мікроорганізмів почалось з відкриття Пастера, що дріжджі отримують енергію для росту внаслідок окислення ними цукру киснем повітря, чи внаслідок анаеробного розщеплення цукру до етилового спирту та CO_2 . Кисень інгібує анаеробний процес і одночасно знижує швидкість розщеплення глюкози [50].

У періодичній культурі, коли ріст лімітовано киснем, швидкість утворення біомаси стає постійною і швидкість росту зменшується. Співвідношення між швидкістю дихання біомаси мікроорганізмів та концентрацією розчинного в середовищі кисню звичайно виражається рівнянням типу Міхаеліса-Ментен. Часто визначають, що швидкість дихання стає незалежною від концентрації розчинного кисню, коли остання досягає дещо більшого ніж $C_{\text{крит}}$ значення, яке залежить від швидкості росту.

Відомо, що в клітинах еукаріотів та деяких бактерій акцепторами у ланці переноса електронів до кисню є цитохроми. Для *Klebsiella* було визначено, що рівень цитохрома a_2 – термінальної оксидази – збільшувався в 200 разів при зниженні тиску розчинного в середовищі кисню від 5,3 мм. рт. ст. до < 0,4 мм. рт. ст.; рівні цитохромів b та o мало залежали від тиску розчинного в середовищі кисню. В культурі *Candida* цитохроми b і c виявлені в максимальних кількостях при напруженні кисню, що дорівнює 1 мм. рт. ст., а цитохром a – при напруженні розчинного в середовищі кисню нижче 0,1 мм. рт. ст. В клітинах культури *Aspergillus nidulans* були виявлені деякі ферменти гліколізу та гексозомонофосфатного шляху в максимальних кількостях при напруженні розчинного кисню нижче 30 мм. рт. ст. [50].

При переході від анаеробного до аеробного росту індукується синтез різноманітних ферментів та пригнічується синтез ферментів, необхідних для анаеробного росту. До таких ферментів відносяться компоненти цитохромного шляху переносу електронів, включаючи і ферменти циклу трикарбонічних кислот; синтез форміатгідрогенази в цих умовах пригнічується. Метаболізм факультативних анаеробів, в стані лімітування киснем являє змішаний тип аеробного та анаеробного обміну. При кислих значеннях рН культура використовує глюкозу з утворенням виключно бутіленгліколю та CO_2 ; надлишок кисню пригнічує утворення бутіленгліколю, а анаеробні умови призводять до накопичення в культуральній рідині як бутіленгліколю, так і

етанолу. Час, необхідний для переходу від стаціонарного анаеробного стану до стаціонарного аеробного стану росту культури, приблизно дорівнює часу двох генерацій; для зворотнього переходу необхідний час, що приблизно дорівнює часу трьох генерацій [50].

Відомо, що максимальна швидкість синтезу токсину *C. diphtheriae* спостерігається при низькій концентрації кисню в середовищі (від $0,1$ до 100 мм. рт. ст.); більш високі концентрації кисню інгібують токсиноутворення [49, 50]. Токсин утворюється в період зниження швидкості росту та затухання фізіологічної активності популяції [49].

Важливе значення для токсиноутворення коринебактерій дифтерії та стафілокока має підвищений рівень вуглекислоти в атмосфері над культурою. Деякі дослідники вважають, що це сприяє підтриманню оптимального рН, стимулює токсиноутворення. Можливо, що це різні боки одного явища: штучна зміна співвідношення CO_2/O_2 змінює дихання мікробів у сприятливий для токсиноутворення бік, звідси і динаміка зміни рН [51].

Ступінь аерації може також впливати на вихід продуктів мікробного синтезу та ультраструктуру мембранних органелів [52, 53].

Встановлення особливостей міжмікробних взаємовідносин асоціацій, що перебувають в лакунах мигдаликів в умовах лімітованого доступу кисню, та їх можливий вплив на персистенцію та життєдіяльність патогенних коринебактерій є обов'язковим для розуміння мікробної екології даної біологічної ніші та більш ефективного впливу на інфекційний процес дифтерійної інфекції.

Таким чином, системний аналіз епідемічного процесу дифтерійної інфекції дозволяє зробити висновок, що ефективна імунопрофілактика, створюючи високий рівень популяційного імунітету та запобігаючи масовій захворюваності на дифтерію, не перешкоджає персистенції збудника. Провідну роль в підтриманні чи протистоянні персистенції коринебактерій дифтерії, окрім біологічних властивостей самих коринебактерій, направлених на деградацію механізмів резистентності хазяїна, відіграють мікроорганізми, що мешкають в екологічних нішах "персистенції" патогенних коринебактерій. Привертають увагу також дані літератури відносно підвищення продукції дифтерійного екзотоксину в середовищах проживання коринебактерій при умові зниження концентрації кисню.

Не заперечуючи необхідність планової імунопрофілактики дифтерії та епідеміологічного нагляду за дифтерійною інфекцією, вважаємо, що більш глибоке вивчення взаємовідносин збудника дифтерії з іншими членами мікробної спільноти в експериментально відтворених (по концентрації кисню) умовах лакунарного середовища мигдаликів може сприяти удосконаленню схем лікування хворих та санації носіїв коринебактерій і, як наслідок цього, зниженню рівня циркуляції збудників та захворюваності на дифтерію.

Література

1. Эмилоглу Н. Заболеваемость дифтерией в Европейском регионе ВОЗ по контролю, лечению и профилактике дифтерии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3. – №3. – С.274-279.
2. Гладка О.А. Напряженность популяционного иммунитета против дифтерии после массовой иммунизации та вдосконалення критеріїв його оцінки // Інфекційні хвороби. – 2002. – №3. – С. 31-34.
3. Деміховська О.В. Епідеміологічна характеристика дифтерії 90-х років // Інфекційні хвороби. – 2001. – №4. – С. 5-11.

4. Мостіюк А.І., Бичківська Є.А., Прокопів О.В. Сучасна дифтерія: причини інтенсифікації епідемічного процесу, дискусійні аспекти верифікації діагнозу, епідеміологічні особливості // Сучасні інфекції. – 2002. – №2. – С. 68-75.
5. Печінка А. М. Аналіз деяких можливих причин виникнення епідемії дифтерії в Україні // Сучасні інфекції. – 2003. – №4. – С. 65-70.
6. Деміховська О.В., Чудна Л.М. Епідемія дифтерії в Україні: підсумки та узагальнення // Український медичний часопис. – 1999. – №3. – С.56-58.
7. Мохорт Г.А., Галімський О.В. Вивчення впливу сонячної активності на епідемічний процес дифтерійної інфекції // Сучасні інфекції. – 2002. – №3. – С. 30-33.
8. Костюкова Н. Н. Возбудитель дифтерии и условно-патогенные коринебактерии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №6. – С. 25-31.
9. Литвиненко Л.М. Діагностична оцінка антитоксичного протидифтерійного імунітету у носіїв коринебактерій дифтерії // Інфекційні хвороби. – 2002. – №2. – С.12-15.
10. Инфекционные болезни. Руководство для врачей / Под ред. В.И.Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
11. Мірошниченко В.П., Вараксіна Г.Ф., Пономаренко Г.Ф., Живиця Л.Ф., Оніщенко Т.С. Імунологічні показники у хворих на дифтерію і носіїв коринебактерій дифтерії // Лабораторна діагностика. – 2002. – №3. – С. 11-14.
12. Прокопів О.В. Епідеміологічні особливості дифтерії у дітей за матеріалами епідемії 1991-2002 рр. у Львівській області // Сучасні інфекції. – 2005. – №1. – С. 48-53.
13. Мохорт Г.А., Пертусевич Т.В. Шепленість і антитоксичний імунітет в РПГА проти дифтерії та правця у населення м. Києва в 1987-2000 р. // Сучасні інфекції. – 2002. – №1. – С.23-27.
14. Гоц Ю.Д., Колесніков М.М., Мохорт Г.А. Вивчення та оцінка імунності населення і хворих на дифтерію в м. Києві в період епідемії (1996-1998 рр.) // Сучасні інфекції. – 2000. – №1. – С.17-20.
15. Колесніков М.М., Пертусевич Т.В. Вивчення тимчасової сприйнятливості до дифтерійного токсину у щеплених тварин (І повідомлення) // Сучасні інфекції. – 2002. – №4. – С. 69-72.
16. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 768 с.
17. Здановский А.Г., Здановская М.В., Янковский Н.К. Структура и функции дифтерийного токсина // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1988. – № 12. – С. 3-10.
18. Стопчанська А. Г., Винник В. Д., Пархоменко Н. В., Деміховська О. В., Глушкевич Т.Г., Піліпенко Н. В., Смірнова В. І., Загребельна А. С. Рівень біосинтезу та особливості дифтерійного токсину штамів *S.diphtheriae*, ізольованих у період епідемії 90-х років в Україні // Журн. АМН України. – 2000. – Т.6. – №2. – С. 405-411.
19. Костюкова Н.Н., Карась С.Р. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987– №5. – С. 13-16.
20. Карась С.Р., Касимова Д.Я., Костюкова Н.Н. Некоторые особенности адгезинов *Corynebacterium diphtheriae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991– №5. – С.17-19.
21. Костюкова Н.Н., Карась С.Р. Адгезивная активность дифтерийных штаммов в зависимости от особенностей вызываемого ими инфекционного процесса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991– №11. – С.24-27.

22. Тренин А.С. Гетерогенность дифтерийных коринебактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1986. – №6. – С. 92-97.
23. Мохорт Г.А., Балашевич Є.В., Митус Н.В. Клініко-епідеміологічний аналіз виявлення коринейформної мікрофлори у хворих на патологію ЛОР-органів // Сучасні інфекції. – 2001. – №4. – С.26-31.
24. T. Philip Wong, Neal Groman Production of Diphtheria Toxin by Selected Isolates of *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* // Infection and Immunity. – 1984. – Vol. 43. – №3 – P. 1114-1116.
25. Митус Н.В., Рогальський Ю.М. Дифтероїди як один з етіологічних факторів при запаленнях ротоглотки // Сучасні інфекції. – 2000. – №1. – С. 21-23.
26. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П., Кузнецова Л.С., Максимова Н.М., Михайлов В.В., Сухорукова Н.Л., Черкасова В.В., Шмелева Е.А. Дифтерия. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
27. Михайлова А.М., Руденко А.А., Васильев К.Г., Савчук Н.И. Дифтерия. – К. "Константа", 2003. – 312с.
28. Т.Г. Философова, П.С.Мошнич, М.Н. Мельник, С.А. Богатырева Дифтерийная инфекция. – К.:Здоров'я, 1984. – 112с.
29. Takafumi Moriyama and Lane Barksdale Neuraminidase of *Corynebacterium diphtheriae* // Journal of Bacteriology. – 1967. – Vol. 94. – №5. – P. 1565-1581 (<http://jb.asm.org>).
30. Masahiko Kato Site of Action of Cord Factor of *Corynebacterium diphtheriae* in Mitochondria // Journal of Bacteriology. – 1971. – Vol. 107. – №3. – P. 746-752 (<http://jb.asm.org>).
31. Костюковская О. Н., Гладкая Е. А. Идентификация недифтерийных бактерий рода и определение их антибиотикочувствительности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1992. – №9-10. – С. 29-31.
32. Мартикайнен З.М., Чуранова З.И. Биохимическая дифференциация коринебактерий женского мочеполового тракта // Клиническая лабораторная диагностика. – 1992. – №6. – С. 4-6.
33. Костюковская О.Н., Колодилова Л.В., Назарук М.И., Ломницкая В.Б. Этиологическая роль нетоксигенных коринебактерий дифтерии в возникновении ангина // Детские инфекции (Республиканский межведомственный сборник). – 1979. – Вып. 9. – С. 89-94.
34. Бортницкая И.И., Костюковская О.Н. Роль недифтерийных коринебактерий в микроценозе рото - и носоглотки при патологии ЛОР-органов // Детские инфекции. (Республиканский межведомственный сборник) – 1992. Вып. 22. – С.19-24.
35. Глушкевич Т. Г., Демиховская Е. В., Жеребко Н.Н. Лабораторная диагностика дифтерии // Лабораторная диагностика. – 1998. – №4. – С. 25-29.
36. Глушкевич Т.Г., Жеребко Н.М., Головня О.М., Гоц Ю.Д., Колесников М.М., Мохорт Г.А. Застосування полімеразної ланцюгової реакції для вивчення токсигенності у коринебактерій // Сучасні інфекції. – 2001. – №2. – С. 33-38.
37. Carey A. Kunkle and Michael P. Schmitt Analysis of a DtxR-Regulation Iron Transport and Siderophore Biosynthesis Gene Cluster in *Corynebacterium diphtheriae* // Journal of Bacteriology. – 2005. – Vol.187. – №2–P. 422-433 (<http://jb.asm.org>).
38. Михайлова А.М., Савчук А.И., Засипка Л.Г., Красницька Л.В., Шевченко О.Г. Основні тенденції розвитку епідемічного процесу при дифтерії в Одеській області в 1986-2001 рр. // Інфекційні хвороби. – 2003. – №2. – С.30-35.
39. Демиховская Е. В. Проблемы диагностики дифтерийной инфекции // Лікарська справа. – 1999. – №3. – С.129-131.

40. Шпотин В.П., Проскурин А.И., Галимзянов Х.М., Жирнов В.А. Клинико-лабораторные особенности течения локализованной формы дифтерии ротоглотки, на фоне хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. – 2001. – №2. – С. 28-31.
41. Прокопів О.В., Бичківська Є.І. Вплив розладів колонізаційної резистентності слизової оболонки ротоглотки на перебіг дифтерії у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – №4. – С.56-60.
42. Мохорт Г.А. Вплив гострої неспецифічної патології ЛОР-органів на протидифтерійний і протиправцевий імунітет та захворюваність на дифтерію // Сучасні інфекції. – 2001. – №3. – С. 40-44.
43. Манина Ж.Н., Семенова О.Т., Федорова Л.Г., Розенберг В.Д., Олейник Г.Ф. Характеристика и антагонистическая активность носоглоточной микрофлоры у лиц с разной продолжительностью носительства коринебактерий дифтерии. // Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней (Сборник научных трудов). – Харьков: ХМИ. – 1998. – С.29-31.
44. Мироненко Л.Г. Микробиологические аспекты носительства коринебактерий дифтерии. // Вестник проблем современной медицины. – Харьков. – 1994. – вып. №3. – С. 63-65.
45. Сытенко В.К., Бернасовская Е.П., Сядро Т.А., Кондратенко В.Н. Изучение взаимовлияния дифтерийной палочки и стафилококка в ассоциации. // Труды IV съезда микробиологов Украины. – К.: Наукова думка. – 1975. – С. 179-180.
46. Сотская З.А., Машкова Л.К. Влияние бактерий-продуцентов перекиси водорода на токсигенность производственного штамма *Corynebacterium diphtheriae* PW-8 // Антибиотики (Республиканский межведомственный сборник). – Вып. 5. – К.: Здоров'я. – 1970. – С. 108-110.
47. Серебренникова И.И. Корреляция чувствительности дифтерийных бактерий к антибиотикам и присутствия грибов рода *Candida* // Антибиотики. – 1969. – №9. – С.821-884.
48. Гудима И.А., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Сучков И.Ю. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2001. – №5. – С.16-19.
49. Жданова Л.Г., Савранская С.Я., Лобанова А.Н., Машилова Г.М., Грубер И.М., Горбачев И.Д., Шмыгалева Т.П., Ильницкая И.Ю. Изучение некоторых показателей жизнедеятельности и токсинообразования дифтерийных бактерий при глубинном культивировании в условиях производства // Токсины и анатоксины. Сборник трудов. – М. – 1977. – С. 3-8.
50. С. Дж. Перт Основы культивирования микроорганизмов и клеток / Под ред. проф Работновой И.Л. – М.: Мир. – 1978. – 331с.
51. Моргунов И.Н. Бактерийные токсины и анатоксины. – К.: Гос. Мед. изд. УССР. – 1959. – 282с.
52. Кац Л.Н., Харатьян Е.Ф. Мембранные структуры молочнокислых бактерий и их изменение в различных условиях культивирования. // Микробиология. – 1969. – Т. XXXVIII. – Вып. 2. – С. 278-285.
53. Балицкая Р.М. Влияние аэрации и концентрации биотина на некоторые стороны метаболизма мутанта *Micrococcus glutamicus* 154. // Микробиология. – 1969. – Т. XXXVIII. – Вып. 2. – С. 299-305.

УДК: 616.931+591.577:574.474

Мікробіологічні аспекти персистенції коринебактерій дифтерії (огляд літератури)

Рижкова Т.А.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

У статті представлена характеристика сучасного епідемічного процесу дифтерійної інфекції в Україні. Простежен можливий взаємозв'язок між захворюваністю на дифтерію, бактеріоносійством коринебактерій дифтерії та неспецифічною патологією ЛОР-органів. Охарактеризовано склад і взаємовідносини між представниками мікробних популяцій у хворих та бактеріоносіїв коринебактерій. Наведено дані досліджень,

що свідчать про вплив низьких концентрацій кисню на біологічні властивості та взаємовідносини асоціантів тканин мигдаликів.

Ключові слова: дифтерія, коринебактерії, мікробні асоціації, антагоністична активність, патологія ЛОР-органів.

УДК: 616.931+591.577:574.474

Микробиологические аспекты персистенции коринебактерий дифтерии (обзор литературы)

Рыжкова Т.А.

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины

В статье представлена характеристика современного эпидемического процесса дифтерийной инфекции в Украине. Прослежена возможная связь между заболеваемостью дифтерией, бактерионосительством коринебактерий дифтерии и неспецифической патологией ЛОР-органов. Охарактеризован состав и взаимоотношения между представителями микробных популяций у больных и бактерионосителей коринебактерий. Приведены данные исследований, свидетельствующие о влиянии низких концентраций кислорода на биологические свойства и взаимоотношения ассоциантов тканей миндалин

Ключевые слова: дифтерия, коринебактерии, микробные ассоциации, антагонистическая активность, патология ЛОР-органов.

UDC: 616.931+591.577:574.474

Microbiological aspects of persistence of *Corynebacterium diphtheriae* (the review of the literature)

Ryzhkova T.A.

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine

The description of modern diphtheritic infection's epidemic process in Ukraine is presented in the article. The possibility of intercommunication between diphtheria morbidity, carriage of *Corynebacterium diphtheriae* and nonspecific pathology of ear, nose, throat is retraced. The structure and mutual relations between representatives of microbial population at diphtheria patients and at diphtheria carriers are characterized. The data of the influence of low oxygen concentrations on biological properties and mutual relations between members in microbial associations of tonsillar tissue are adduced.

Key words: diphtheria, *Corynebacterium*, microbial associations, antagonistic activity, pathology of ear, nose, throat.