

УДК 619: 616. 982. 17: 619: 615:6:371

Лаврів П.Ю., доктор філософії, к. вет. н.**Маслянюк Р.П.**, д.б.н., професор ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології імені С.З.Гжицького*

ДО ПИТАННЯ ЕВОЛЮЦІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТВАРИН

В статті розглядаються різні аспекти боротьби тварин і людини із збудниками інфекційних захворювань, роль патогенів в еволюції тварин і людини. Проаналізовано біологічні наслідки взаємодії тварин і патогенних організмів та основні фактори генетичного відбору. Наведено численні форми поліморфізму, що визначають ступінь сприйнятливості клінічного прояву при багатьох інфекціях. Зроблено висновок, що селективний пресінг мікроорганізмів проявляється від прямого відбору зарахунок надлишків смертності захворілих до інтеграції в геном тварини. Відмічено, що внаслідок імунологічного пресінгу, викликаного масовою вакцинацією, відбуваються зміни в популяції збудника, що приводить до появи його антигенно змінених варіантів. Нові знання про взаємодію тварин із збудниками вимагають нових підходів у боротьбі з інфекційними хворобами людини і тварин.

Ключові слова: *інфекційні хвороби, людина тварини, поліморфізм.*

Відомо, що взаємодія різних біологічних систем між собою, в тому числі зіткнення макро–і мікроорганізмів почалося мільйони років тому та продовжується до сьогоднішнього дня, реалізуючись в мінливості та відборі. За усталеним звичаєм людину виключають з цього механізму. Вважається блюзвірством говорити про біологічну природу спеціальних процесів, які прийнято вважати проявом ментальності. Більш того. Виникла тенденція протиставлення людини та природи, а всі прояви людської діяльності а ргіогі стали вважати як щось вороже. Такий підхід, очевидно, не оправданий: по-перше структурність людської популяції менша, ніж структурність природи в цілому. Тому людина представлена не керівником, а керований фактор еволюції.

За своєю суттю соціальні фактори слід розглядати як подальший розвиток, а не як заперечення біологічних факторів. В поведінці людини збереглося багато традиційних дій, що стали суттю культурних традицій. В джерелах багатьох таких ретуалів лежить біологічна основа збереження виду. Чітка формалізація та регламентація ретуалів у людини і тварин появилась внаслідок селекційного тиску несприйнятливих, часто біологічних факторів як відповідь спрямована на полегшення наслідків негативних дій [5]. Так, найбільш відомий приклад – це заборона на споживання свинини в іудаїзмі та ісламі. Ця заборона не, що інше як профілактика важкого гельмінтозу – трихінельозу, зараження яким відбувається при поїданні інфікованої свинини.

Простежуючи аналогії в поведінці різних видів хребетних тварин і

людини лауреат Нобелівської премії Конрат Лоренц стверджував, „що внутрішньовидова агресія – це найбільш серйозна небезпека, яка загрожує людству” [5]. З цією позицією не можна не погодитись, оскільки навіть під час війн – цих найбільш гострих проявів внутрішньовидової боротьби – виявляється переважаючий вплив хвороб на людське суспільство.

У всі часи кількість захворілих і померлих від хвороб під час воєнних баталій багаторазово переважало число поранених і вбитих на фронтах. Це співвідношення зберігається до наших днів [10, 11]. Після другої світової війни у світі в різних воєнних конфліктах загинуло 23 млн. військових і цивільних осіб. За цей же період 150 млн. померли лише від трьох найбільш соціально небезпечних хвороб: малярія, туберкульозу та СНІД-у. За словами генерального секретаря ООН Кофі Аннана лише від хвороб, викликаних нестачею безпечної води, щорічно в світі вмирає 5 млн. людей, а це у 10 разів більш, ніж щорічно гине у війнах.

Численні соціальні зворушення в минулому ставали наслідком розповсюдження епідемій. Проникнення тропічної малярії із Африки на північне узбережжя Середземного моря в I ст. н. е. сприяло падінню грецької цивілізації. Більш того, родючі землі грецьких колоній в Італії внаслідок малярії залишилися занедбаними до початку XX століття. Розповсюдження чуми Юстиніана в VI – ст. н. е. стало причиною занепаду Римської імперії. Завезення сифілісу в кінці XV ст. матросами Колумба до Європи із Нового Світу призвело до кінця епохи відродження.

Не менш драматичними є приклади соціальної паніки при виникненні реальних і прихованих епідемій в кінці XX і початку XXI ст. Знищення сотень тисяч голів великої рогатої худоби супроводжувало виявлення спонгіфорленої енцефалопатії („коровячого сказу”) в Західній Європі, Японії та США. Також панікою та масовим забоєм курей супроводжувалася поява „пташиного грипу” в Гонконзі, Китаю, Бельгії та інших країнах. Необгрунтовані протиепізоотичні та протиепідеміологічні заходи індуковані ВОЗ, уживалися по відношенню епідемії „легеневої чуми” в Індії в 1994 р., якої фактично не було [15]. Поява так званої „атипічної пневмонії” у 2003 р. також супроводжувалось необгрунтованими панічними рекомендаціями ВОЗ.

Усвідомлення надзвичайно сильної дії патогенних мікроорганізмів на людське суспільство несподівано проявилось в загрозі біотероризму. Всі пам'ятають, як у 2001р. 14 поштових пакетів зі спорами слабовірулентного штаму сибірки викликали масову істерію та паніку в США. Біологічна суть явища біотероризму – це спроба направленою використання міжвидової боротьби. Іншими словами, це – з метою знищення окремих людських або тваринних особин або цілих груп. Проте нас лікарів ветеринарної медицини, в першу чергу цікавлять біологічні наслідки взаємодії тварин і патогенних мікроорганізмів, що також дуже важливо для представлення гуманної медицини.

Перш за все слід відзначити, що в значній мірі варіабельність тварин і людини сформувалося під дією міжвидової боротьби зі збудниками хвороб. Це виражається, зокрема, в характерному розподілі виникнення епідемій. Вперше цю тезу постулював понад 50 років тому відомий біолог I. Haldane,

визначивши інфекцію як селективний пресінг для макроорганізму, який веде до поліморфізму.

Головним фактором генетичного відбору у європоїдів виступав туберкульоз. Фактично те, що зараз гордо іменується „біла людина„ або „біла раса“, в значній мірі результат впливу туберкульозної палички. Протягом останніх п'яти століть туберкульоз був пандемічний у Західній Європі. Пік епідемії туберкульозу припадав на XVI–XVIII ст., коли ця інфекція стала причиною смерті кожного п'ятого дорослого європейця [19].

Інфекції, які мають переважаче значення у формуванні людини є малярія. Специфічні генетичні аномалії виявлено у всіх людських рас. Вони знижують ризик летального наслідку при тропічній малярії [1].

Найбільш практичне значення для біологів має дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6ФД). Ця гемостатична аберація була виявлена як фавізм – гемоліз у птахів з цією аномалією, яка виникла після вживання продуктів забою, що містили оксиданти. Дефіцит Г-6 ФД єдина зв'язана з малярією генетична аномалія, яка зустрічається в багатьох країнах світу. Частота виявлення цієї аномалії коливається від 3 до 30 відсотків.

Найбільш серйозну генетичну патологію представляє серповидно-клітинна анемія (гемоглобіноз типу-S), розповсюджена в Африці та Океанії. Гемозиготи за гемоглобіном S репродуктивно стерильні, багато з них гине в ранньому віці. Таким високим репродуктивним коштом повинні платити популяції за те, що гетерозиготи – носії цих аномалій не вмирають від тропічної малярії в умовах інтенсивної передачі цієї смертельної хвороби [14].

В даний час відомі численні форми поліморфізму, що визначають ступінь сприйнятливості та особливості клінічного перебігу при багатьох інфекціях, як наприклад при сальмонельозі [8].

В результаті селективного пресінгу потогенів система гіпсосумісності МНС, яка представляє комплекс генів імунної відповіді, стала найбільш поліморфною серед усіх відомих систем людини та тварин і викликає понад 2 тис. аллельних варіантів [12]. Виявлено мутації, які визначають стійкість до СНІД-інфекції. До них зараховують делеції в генах, які спрямовують синтез хемокінового рецептору CCR5. Гомозиготи за цією ознакою є стійкі до СНІД при будь-яких умовах передачі вірусу. Приблизно у 20 відсотків європоїдів ця мутантна аллель зустрічається в гетерозиготному стані, а у 2 відсотки – в гомозиготному. Серед представників інших рас ця мутація виявляється значно рідше, гомозиготи майже зовсім не виявлені [2]. Розповсюдженість цієї мутації серед європоїдів аналогічна розповсюдженню гемоглобіну S серед африкоамериканців, багато поколінь яких живуть в умовах відсутності селективного пресінгу тропічної малярії.

Наведені дані дозволяють вважати патогенні організми могутнім фактором природнього відбору, що активно впливає на еволюцію людини і тварин. Селективний пресінг мікроорганізмів проявляється різними способами від прямого відбору за рахунок надлишків смертності захворілих до інтеграції в геном мікроорганізму.

Але якщо людина чи тварина відповідає мінливістю на вплив збудника, то і збудники еволюціонізують під впливом макроорганізму. Найбільш

інтенсивно цей процес відбувається в наш час. Зараз загально визнано, що розвиток лікарської резистентності – це результат направленої селекції мікроорганізмів лікарськими препаратами, в першу чергу, при їх нераціональному застосуванні. В багатьох країнах спостерігається чітка кореляція між рівнем продажу антибіотиків і розповсюдженням антибіотикорезистентності [13].

Все це добре відомо, однак поки-що недостатньо усвідомлюється, що вакцинопрофілактика викликає аналогічний процес [19]. В результаті імунологічного процесу, викликаного масовими вакцинаціями, відбуваються антигенні зміни в популяції збудника і переважного розподілу набувають варіанти та клони, які не входять до складу вакцин. Антигеннозмінені штами будь-якого збудника викликали останнім часом ріст захворюваності в різних країнах світу. Які механізми використовують збудники для захисту від атаки макроорганізму. Після відкриття некультивованих форм бактерій стало очевидним, що уявлення про долю патогенних мікробів в оточуючому середовищі, оснований лише на бактеріологічних дослідженнях, неповні. Було доведено, що L-форми та некультивовані форми бактерій утворюються не тільки у зовнішньому середовищі, але й в організмі хворих тварин та людини, особливо при хронізації інфекційного процесу. Більш того, бактеремія, викликана морфологічно зміненими збудниками, є характерною особливістю перебігу багатьох хвороб, які раніше вважалися інфекційними з обмеженою локалізацією збудника [4].

При виділенні в навколишнє середовище таких мікробіологічно не виявляємих носіями некультивованих форм збудників інфекційних захворювань можуть резервувати в типові вегетативні форми поза організмом людини чи тварин і забезпечувати розвиток епідеміологічного процесу. Це вже нове в епідеміології, перш за все кишкових інфекцій [9]. Здатність мікроорганізмів створювати асоціації була відома давно. Відкриттям мікробіології стало виявлення механізмів активного спілкування бактерій. Виявилось, що мікроорганізми активно взаємодіють між собою за допомогою складної хімічної мови. Бактеріальну мову складають низькомолекулярні хімічні сполуки, різновидність яких вповні співставлена з побутовим словарним запасом людини. Сигнальні молекули нагромаджуються у позаклітинному середовищі і після досягнення критичної концентрації активуються гени лише збудника, а не макроорганізму.

Для активного виживання бактерій також, як і люди чи тварини, широко використовують перевагу, яку дає колективна поведінка. Наприклад, синьогнійна паличка включає систему виділення факторів патогенності і атакує клітини господаря лише після досягнення в макроорганізмі критичної маси бактеріальних клітин, достатніх для подолання захисних механізмів організму та переконливого розвитку інфекційного процесу. Одночасно синьогнійна паличка здатна синтезувати молекули, які стимулюють продукцію факторів патогенності у мікроорганізмів – синергістів і виділяє антибіотики, які пригнічують ріст бактерій – антагоністів. Подібні характеристики виявлено серед стрептококів та стафілококів. Феномен взаємодії між бактеріями отримав назву «quorum sensing» (відсутність кворуму). У багатьох бактерій він діє через

систему сигналів N-ациклосерин лактона або невеликих пост-трансляційних пептидів [3].

Однією із основних стратегій виживання бактерій в оточуючому середовищі є створення біоплівки, оскільки у складі останніх вони захищені від несприятливих умов, включаючи антибіотики і фактори імунітету. Бактеріальні клітини складають не більше 15 відсотків об'єму, решта – поліцукоридний матрикс. Така структура забезпечує підвищену порівняно з аналогічними вільно живучими бактеріями стійкість членів співтовариства. Утворення біоплівки лежить в основі багатьох захворювань, починаючи від туберкульозу, сальмонельозу і до карієсу [3]. За сучасними даними ключевими факторами для розвитку інфекційного процесу є «quorum sensing», який регулює численність патогенних збудників і їх сукупну вірулентність [18].

Останнім часом у мікроорганізмів відкрито ще одну сигнальну систему на базі гена LuxS. Ця система використовується для міжвидового спілкування. Показано, що бактерії шляхом передачі сигналів модулюють деякі фізіологічні процеси в організмі господаря. Зокрема, бактеріальний сигнал може впливати на активність інсуліну та ферменту глюкозотрансферази. Ці механізми взаємодії мікроба і господаря отримали назву «cross - talk» (спілкування минаючи бар'єри). При вивченні запальних процесів у кишечнику було виявлено мутації генів, які кодуєть продукцію білків, відповідальних за реакцію на ліпоцукориди оболонки бактерій. Вважається, що мутації – результат дії бактеріальних індукторів, що свідчить про зв'язки між бактеріями кишечника та деякими запальними процесами в кишечнику, які ще вважаються інфекційними [18].

В даний час встановлено, що лише при наявності ешерихій у кишечнику людини і тварин можливе формування імунної відповіді типу Th1. Напроти, наявність кишечних гельмінтів пригнічує Th1 імунну відповідь та стимулює Th2 реакцію, що приводить до зниження продукції інтерферонів і хронізації інфекційного процесу [16].

Погляд на патологію як результат міжвидової боротьби макроорганізму зі збудниками інфекцій стимулює нові підходи до лікування і профілактики хвороб. Розуміння поліморфізму як результат природнього відбору, що відбувається під дією патогенів, дає основу для планування індивідуального календаря вакцинації при масових імунізаціях [8].

Розшифрування низькомолекулярних хімічних сполук, які регулюють генетичні механізми патогенності за принципом «quorum sensing» та «cross - talk», дозволить створити антимікробні препарати, які принічують утворення аутоіндукторів, що руйнують механізми соціальної поведінки бактерій і перешкоджають прояву ними патогенних властивостей. Переваги цього нового класу ліків в тому, що за хімічною структурою вони більш прості, ніж більшість існуючих препаратів, а відповідно більш дешеві. Дослідження над створенням таких ліків вже розпочато [21].

Таким чином, початок ХХІ ст. ознаменовано новими відкриттями які в галузі епідеміології, так і в розумінні взаємовідносин між збудниками хворого і господарем. Створення арсеналу зброї для забезпечення перемоги у міжвидової боротьби з патогенними мікроорганізмами може бути досягнуто спільними

зусиллями ветеринарної та гуманітарної медицини. Як висловився лауреат Нобелівської премії Джошук Ледерберг «в боротьбі з мікробними генами нашою зброєю повинен стати людський розум, а не природний відбір наших генів за Дарвініми», як це було в минулому [17].

Література

1. Абрашкин – Жучков Р.Г. Эпидемиологическое значение дефицита Г-бФД при трехдневной малярии в Азербайджане / Р.Г.Абрашкин – Жучков // Современные проблемы профилактики малярии в Азербайджане.–М., 1975.– С. 67 - 73.
2. Бобкова М.Р. Молекулярно-генетические методы в изучении эпидемиологии инфекций, возбудители которых определяются парентеральным путем / М.Р.Бобкова // Автореф. дис.... д – ра. биол. наук.– М., 2002.– 360 с.
3. Гинзбург А.Л., Ильина Т.С. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий / А..Л.Гинзбург, Т.С.Ильина // Журн. микроб.– 2003. – № 5. – С. 86 - 93.
4. Диденко Л.В. Бактериемия: основы патогенеза при инфекционных и неинфекционных заболеваниях / Л.В.Диденко // Дис. д-ра. мед. наук.– М., 2001.– 396 с.
5. Лоренц К. Агрессия (так называемое „зло”) / К.Лоренц.– Санкт Петербург., 2001.–172 с.
6. Покровский В.И., Онищенко Г.Г. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке / В.И.Покровский, Г.Г.Онищенко. – М.– Медицина, 2003. – 148 с.
7. Семенов Б.Ф., Захарова Н.С., Матурова И.К. Подъем заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации / Б.Ф.Семенов, Н.С.Захарова, И.К.Матурова // Журн. микроб., 2003.– С. 70 - 76.
8. Сергеев В.П. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы / Б.Ф.Семенов // М. ММА.им. И.М.Сеченова, 2003. – 78 с.
9. Сергеев В.П., Литвин В.Ю., Диденко И.Д. и др. Эпидемиология – развивающаяся система взглядов / В.П.Сергеев, В.Ю.Литвин, И.Д.Диденко и др. // Мед. паразит., 2003. – № 1.– С.3 – 14.
10. Сергеев В.П., Малышев Н.А. Дрынов И.Д. Инфекционные болезни и цивилизация / В.П.Сергеев, Н.А.Малышев, И.Д.Дрынов. – М.П. Центр, 200.– С. 42 – 49.
11. Смирнов Е.И. Войны и эпидемии / Э.И.Смирнов. – М.;, 1984. – 161 с.
12. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Геномика HLA – новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии / Р.И.Хаитов, Л.П.Алексеев // Мол. медицина, 2003.– № 11.– С. 17 – 31.
13. Bronzwair S. Cars O. European study on the relations hip between antimicrobial use and antimicrobial resistance // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – V. 8.– P. 278 – 282.
14. Carter R., Mendis K.N. Evolutionarg and historical aspect of the burden of malaria // Clin. Microb. Rev.– 2002. – V.14. – P. 564 – 594.
15. Deodhar N.S. Yemul V.L. Plague that never was: a review of the alleged plague outbreaks in India in. 1994 // J. Publ. Helth. Policy.– 1998. – V. 19. – P. 184 - 199.

16. Laku K., Fowikes B.J. Receptor signals and nuclear events in Th1 and Th2 lineage commitment // *Curr. Opin. Immunol.* – 2005. – V. 14. – P. 116 – 121.
17. Lederberg J. Infections diseases as an evolutionary paradigm // *Emerg Infect. Dis.* – 1997. V. 3. – P. 417 – 423.
18. Lenoir-Wijnkoop J. The infectious microflora. Unders tanding the symbios / Montronge John Libberg. – Eurotext. – 2003. – 136 p.
19. Miller L.H. Impact malaria on genetic polymorphism and genetic diseases in Africans and African – Americans // *In. Infections disease in the age of change.* 2005. P. 99 – 115.
20. Oliveira M.J., Rota P.A. Curtis P. et al. Genetic homogeneity of measles viruses associated with a measles outbreak // *San Paulo, Brazil.* – 1997. *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. V.8. – P. 808 – 813.
21. Willians P. Guorum sensing: an emerging target for antimicrobial chemot herapy? *Exp. Opin. Ther. Targets.* – 2002. V.6. – P. 257 – 274.
22. Warray J.E. How the MHC select Th1/Th2 immunity // *Immunol. Today.* – 1998. – V. 19. – 157 – 163.

Summary

Lavriv P.Y., Maslianco R.P.

Lviv national University of Veterinary Medicine and biotechnology named of Gzitsky S.Z.

TO THE QUESTION OF EVOLUTION OF INFECTIOUS DISEASES OF ANIMALS

In the article the different aspects of fight of animals and timber-toe are examined by the exciters of infectious diseases, role of pathogens in the evolution of animals and man. The biological consequences of co-operation of animals and pathogenic organisms and basic factors of genetic selection are analysed. The numerous forms of polymorphism of, are resulted which determine the degree of receptivity of clinical display at many infections. A conclusion is done, that selective пресінг microorganisms shows up from the direct selection of зарахунок surpluses of death rate of diseased to integration in the genome of animal. It is marked, that as a result of immunological пресінгу, caused a mass vaccination, take a place change in популяції of exciter which results in appearance of him the antigen changed variants. New knowledges about co-operating of animals with exciters require new approaches in a fight against інфекційнимми illnesses of man and animals.

Keywords: *infectious diseases, man of animal, polymorphism.*

Стаття надійшла до редакції 20.09.2010