

УДК 619:616.9

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор**Левківський Д.М.**, к.в.н., доцент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького***ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ АСОЦІАТИВНИХ СИМБІОНТІВ ПРИ ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ТВАРИН**

Узагальнено дані літератури про механізм взаємодії вірусів і бактерій в умовах асоціативного симбіозу. Показані взаємовідносини вірусів грипу, аденовірусів з різними таксонами патогенних і умовно-патогенних бактерій. Вияснено, що результати впливу на фактори патогенності вірусів і бактерій різноспрямовані (в бік посилення або пригнічення), що може визначити перебіг інфекційного процесу.

Ключові слова: віруси, бактерії, їх асоціації, фактори патогенності.

Симбіотичні асоціації в організмі тварин представляють собою одну із форм їх існування в біосфері. Взаємовідносини різних збудників інфекцій мають ключове значення при виясненні основних причинно-наслідкових зв'язків між світом мікроорганізмів і патологічним станом тварин і людини [3-5]. Тому проблема вірусо-бактеріальних асоціацій за останні роки все більшої уваги привертає дослідників [14, 15].

Відомо, що однією із актуальних проблем інфекційної патології є визначення ролі вірусо-бактеріальних асоціацій в патогенезі змішаних інфекцій і розвитку бактеріальних ускладнень [6, 8].

Формування інфекційного процесу в організмі тварин залежить не тільки від взаємодії збудника хвороби з макроорганізмом, але від особливостей симбіозу вірусів і бактерій, які заселені в них [6]. Більшість дослідників вважають, що вірусо-бактеріальні інфекції протікають значно важче, ніж вірусні чи бактеріальні окремо [25]. Поєднання перебігу вірусних і бактеріальних інфекцій створює додаткові труднощі в оцінці ролі мікробних асоціацій при інфекційному процесі [15].

Відомо, що існує тісний патогенетичний зв'язок між вірусами та бактеріями в організмі тварин та людини [10]. Тому представляється важливим виявити механізми взаємозв'язку вірусів і бактерій в асоціації, оскільки вони складні та недостатньо вивчені.

При вивченні вірусо-бактеріальних асоціацій, як правило, виділяють чисті культури симбіонтів (віруси і бактерії) з наступним вивченням взаємодії на моделі експериментальної інфекції. На моделі грипозної інфекції вивчено різновиди вірусо-бактеріальних асоціацій [11, 17]. В основному це асоціації вірусу грипу з різними бактеріями: *мікроорганізмами*: золотистий стафілокок [1, 17], стрептококи

групи В [2], *Streptococcus pneumonia* [21], *Haemophilus influenzae* [17, 24], *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* [22], *Mycoplasma pneumonia* [18].

В окремих дослідках [20] виявлено, що при грипі та гострих респіраторних хворобах у 83,8% випадків віруси зустрічаються в асоціаціях зі збудниками бактеріальної та грибової природи.

Наявність асоціантів при змішаній вірусно-бактеріальній інфекції веде до змін перебігу хвороби [6, 8, 10]. Так, результати патогенезу змішаних експериментальних гострих вірусних і бактеріальних інфекцій розглянуті в багатьох працях [11, 12, 21]. В роботі [17], при вивченні змішаної грипозно-стафілококової інфекції у мишей було відмічено зниження бактерицидної активності легень після зараження вірусом. На 6-10 день в легенях з'являлася та розмножувалася ендогенна мікрофлора, яка зникала до кінця 14-го дня. Інтратрахеальне введення *S. aureus* в період максимального зниження бактерицидної активності легень призводило до їх інтенсивного розмноження та розвитку гострого запального процесу, в цей час як у тварин, яким *S. aureus* не вводили інтратрахеально, вже через 48 год запальний процес не розвивався і відбувалася елімінація ендогенної мікрофлори [9, 17]. Дослідження місцевого протибактеріального захисту показало, що вірусна інфекція викликає істотне пригнічення фагоцитарної системи альвеолярних макрофагів, які першими розпізнають чужорідних агентів з наступним різким зниженням першої лінії оборони організму.

Встановлено, що розвиток і наслідок змішаної інфекції в легенях тварин залежить від виду бактерій, при цьому найбільш важка форма експериментальної інфекції виникала при поєднанні інфікування вірусом грипу та *S. pneumoniae* та *K. pneumoniae* [6].

Описані також стійкі та нестійкі поєднання асоціантів, які проявляються внаслідок їх антагонізму [10, 11, 17] чи синергізму [18, 26]. Зокрема, показано, що інтраназальне введення білим мишам комплексу гемаглютиніну та нейрамінідази різних штамів вірусу грипу за 72 год до зараження *S. aureus* захищало цих тварин від гострої легеневої стафілококової інфекції та знижуючи їх загибель у 2,6-4 разів [10, 11].

На моделі інфекції у мишей виявлено синергізм між вірусом грипу та *S. pneumoniae*, де рівень активності нейрамінідази вірусу корелює із збільшенням адгезії та інвазії *S. pneumoniae* [33].

При вивченні патогенезу вірусно-бактеріальних інфекцій на прикладі поєданого перебігу захворювань, викликаних вірусом Коксаки А6 і *S. aureus* в експериментах на тваринах було показано, що смертність мишей при зараженні обома збудниками, вже через добу, була високою, досягаючи 75,5%. При одноразовому введенні тваринам вірусу і бактерій летальність знизилась до 56%. Цей феномен автори пояснюють тим, що віруси здатні стимулювати продукцію ендогенного інтерферону, який пригнічує бактеріальну інфекцію.

Подібну різноспрямовану дію вірусу та бактерій показано в роботі [2]. Було встановлено, що патогенність культур стрептококів групи В для мишей визначалася належністю штаму до певного серовару. На тлі вірусної інфекції

спостерігалася стимуляція розмноження вірулентного штаму збудника в легенях мишей, в цей час як у контролі, при введенні лише стрептококів без вірусу, виявлялася елімінація бактерій з легень. Додаткового нагромадження вірусу групи А в легенях мишей в присутності стрептококів не виявлено.

Наслідки взаємодії вірусу грипу А і *S.aureus* показані в роботі [16], де була вивчена роль нейрамініну *S.aureus* у злитті вірусу грипу з клітиною. Нейрамініном автори назвали речовину, виділену із культурального середовища *S.aureus* і *H.influenzae*, яке за хімічним складом є гліколіпопротеїдом, а за вмістом вуглеводів і білків аналогічна гемаглютиніну вірусу. Можливо, тому зниження гемолітичної активності при обробці вірусу нейрамініном зв'язано з конкуренцією дії гемаглютиніну та нейрамінідази на клітинні рецептори.

Для розуміння механізмів взаємодії між вірусами і бактеріями великого значення надається вивченню адгезії бактерій на клітинах, уражених вірусами. Відома висока частота обсіменіння дихальних шляхів *H.influenzae* при грипі, однак, не з'ясовані механізми синергізму між цими двома збудниками. Зумовлені вони змінами мембран і метаболізму епітеліальних клітин дихальних шляхів, пригніченням гуморального та клітинного імунітету, звільненням ростових факторів із уражених вірусами слизових оболонок [23, 24]. Показано, що протягом перших днів грипозної інфекції збільшується адгезія *S.aureus* і *H.influenzae*, а на 6-й день адгезія *P.aeruginosa* та *K.pneumoniae* по фарингальному епітелію хворих і добровольців, яким була введена атенуйована грипозна вакцина [9].

Ступінь зростання адгезії *H.influenzae* до клітин, уражених вірусом грипу, визначалася вихідною активністю цих бактерій, де найбільш виражено зростало прикріплення слабоадгезуючих мікробних клітин [25].

Іншим механізмом взаємодії вірусу і бактерій є адсорбція вірусу грипу на поверхні *S.aureus* [1, 15]. Стосовно експериментального вивчення властивостей симбіотичних і адсорбційних комплексів вірус-бактерія, то по цьому питанню проведено ряд досліджень [12, 17, 26]. Так, в роботі [4] вивчали здатність вірусу грипу вступати в адсорбційний зв'язок із стафілококами залежно від їх біологічних властивостей. В експерименті був застосований еталонний штам вірусу грипу А2 і штами стафілококів, виділених із носоглоткового слизу здорових людей в епідеміологічний і міжепідеміологічний періоди. Встановлено, що із 83 штамів стафілококів явища адсорбції вірусу відзначалися у 42 штамів. Адсорбційною активністю володіли стафілококи з плазмокоагулюючими властивостями в 56% випадків, у такому ж проценті випадків зареєстровано адсорбцію вірусів стафілококами з вираженою гемолітичною активністю. Істотної різниці вірусадсорбційної здатності серед стафілококів, які утворюють і не утворюють фібринолізин, не відмічено.

При дослідженні вірусадсорбційної активності стафілококів різних видів, виділених в епідеміологічний і між епідеміологічний періоди в роботі [18], також відмічено тенденцію до збільшення кількості адсорбуючих штамів серед культур, які володіють цими ознаками. Було відмічено, що від хворих пневмонією в епідемічний період вірусадсорбуючі стафілококи виділялись частіше, ніж у міжепідеміологічний період ($42,6 \pm 4,6\%$ проти $23,8 \pm 2,5\%$). Причому, ця різниця

була пов'язана, в основному, із стафілококами, що володіють лецитовителазною та плазмокоагулюючою активністю.

За даними [20] у природі в процесі еволюції склалися антагоністичні взаємовідносини між бактеріями та вірусами. При наявності нормальної мікрофлори тварин і людини (ендосимбіотичних бактерій) віруси не здатні розмножуватись в макроорганізмі. Антагонізм бактерій здійснюється за рахунок продукції ДНК-ази та РНК-ази, здатних руйнувати вірусну нуклеїнову кислоту незалежно від виду вірусу [3, 21].

Узагальнюючи наведені матеріали, можна прийти до висновку, що вірусобактеріальні асоціації – одна із форм асоціативного симбіозу, що формується при вірусних інфекціях. Механізми взаємного впливу вірусів і бактерій можуть здійснюватися як при безпосередньому контакті вібріонів і бактеріальної клітини, так і опосередковано через клітини господаря, в яких паразитує вірус.

Різнострамовані результати взаємодій вірусів і бактерій (синергізм, антагонізм) визначаються таксономією асоціантів, умовами симбіозу та факторами, що приймають участь у взаємному впливі асоціантів (ферменти, адгезини, токсини).

Результати функціонування вірусобактеріального асоціативного симбіозу можуть мати різні наслідки для гомеостазу господаря, визначаючи особливості перебігу та наслідки інфекційного процесу.

Вивчення закономірностей формування вірусобактеріальних асоціацій сприяє з'ясуванню механізмів цих симбіотичних відносин у тварин і людини.

Література

1. Беспояско О.И. Вирусoadсорбционная активность стафилококков в зависимости от их биологических свойств / О.И. Беспояско, В.Б. Ломницкая // Респ. межвед. сб. 1976.№4, с.56-58.
2. Булгакова Т.Н. Влияние вируса гриппа А на чувствительность мишей к инфекции, вызванной стрептококами группы В / Т.Н. Булгакова, К.Б. Грабовская, О.П. Зуева // ЖМЭИ.-1987.-№8.-с.23-29.
3. Ахтарнева А.А. Влияние энтеротоксина *Enterobacter* на клеточное звено иммунитета (А. А. Ахтарнева/ ЖМЭИ.2008. № 3
4. Бухарин О.В. Взаимодействие возбудителя с ассоциированными бактериями с.96 – 98(О.В.Бухарин, А.В. Вальниев//
5. Виноград Н.О. Синдром поражения шлунково – кишечного тракта при природно – опосредованных инфекциях (Н.О. Виноград)// Сучасні інфекції, 2008, № 3 с. 49 – 54.
6. Вишнякова Л.А. Роль вирусных и бактериальных инфекционных процессов в этиологии и патогенезе острых воспалительных заболеваний бронхов и лёгких / Л.А. Вишнякова // ЖМЭИ./1988.-№5.-с.105-109.
7. Григорович М.С. Антигены главного комплекса чистосовместимости и острые инфекции (М.С. Григорович, Г.А. Зайцева //Инфекционные болезни. 2009. № 2, с.60 - 65
8. Данкощенко Н.М. Взаимодействие стафилококков с вирусными антигенами / Н.М. Данкощенко // Автор.дис.канд.мед.наук.-1969.-18 с.

9. Кондратенко Г.П. Значение ассоциаций микроорганизмов в развитии острых пневмоний / Г.П. Кондратенко, Л.З. Гриценко // ЖМЭИ.-1989.-№6.-с.8-11.
10. Лавров В.Ф. Роль клеточных и гуморальных факторов резистентности организма в развитии экспериментальной гриппозно-стафилококковой инфекции у мышей / В.Ф. Лавров, Н.Г. Орлова, Г.Л. Ратгауз // ЖМЭИ.-1989.-№4.-с. 73-76.
11. Лавров В.Ф. Иммуномодулирующее действие поверхностных антигенов вируса А при экспериментальной стафилококковой инфекции / В.Ф. Лавров, Н.Г. Орлова, Г.Л. Ратгауз // ЖМЭИ.-1991.-№6.-с.53-56.
12. Ляшенко Ю.И. Смешанные инфекции / Ю.И. Ляшенко // Л.-1984.
13. Магоррамова Н.Т. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей инфекционных заболеваний /Н.Т. Мачерратова// Междун. мед. журн.-2011.-№1.С.114-116.
14. Маркова Ю.А. Возможности адаптации условно-патогенных бактерий к различным температурам /Ю.А. Маркова, А.А. Беловежец// ЖМЭИ.-2009.-№2.-С.15-18.
15. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, Викликані умовно патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень /К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич// Сучасні інфекції.-2010.№2-С.91-99.
16. Рыбалко С.Л. Нейраминин золотистого стафилококка и его влияние на слияние вируса гриппа с клеткой / С.Л. Рыбалко // Респ.межвед.сб.-1988.-т.16.-с.29-31.
17. Степанец В.И. Изучение влияния гриппозной инфекции на нормальную микрофлору верхних дыхательных путей / В.И. Степанец // Респ.межвед.сб.-1988.-т.16.-с.103-107.
18. Суптель Е.А. Течение вирусно-бактериальной инфекции в условиях эксперимента / Е.А. Суптель, Н.А. Максимович, А.В. Шапиро // Респ.межвед.сб.-1988.-т.16.-с.82-87.
19. Сухов Ю.А. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях /Ю.А. Сухов, В.В. Гребен// Сучасні інфекції-2008.-№3.-С.107-111.
20. Черешнев В.А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы / В.А. Черешнев, Я.С. Цимерман, А.А. Морозова // Клин.мед.-2001.-№9.-с.4-8.
- 21/ Jakab G.J. Viral-bacterial interactions in pulmonary infection / G.J. Jakab // Adv.Vet.Sci.Comp.Med.-1983.v.26.-p.155-171.
22. Jakab G.J. Mechanisms of bacterial superinfections in viral pneumonias / G.J. Jakab // Schweiz.Med.Wisshenschr.-1985.-v.115,3.-p.75-83.
23. Madigan M. Brock Biology of microorganisms /M. Madigan// Prent. Hall. Uper, Saddle River.-2003.-V.10.-P.42-47.
24. Michaels R.H. Viral enhancement of nasal colonization with Haemophilus Influenzae type in the infant rat / R.H. Michaels // Paediatr.Res.-1983.-v.17.-p.472-473.
25. Nugent K.M. Staphylococcal clearance and pulmonary macrophage function during influenza infection / K.M. Nugent // Infect.Immun.-1982.-v.38.-p.1256-1262.

26. Warr G.A. Pulmonary inflammatory response during viral pneumonia and secondary bacterial infection / G.A. Warr, G.J. Jakab // Inflammation.-1983.-v.7.-p.93-104.

Summary

R.P. Maslyanko, Doctor of Biological Sciences, Professor

D.M. Levkivsky, Candidate of Veterinary Science, Associate Professor

**PECULIARITIES OF INTERACTION OF ASSOCIATIVE SYMBIONTS
DURING VIRAL-BACTERIAL INFECTION IN ANIMALS**

Literature data about mechanisms of interaction between viruses and bacteria in circumstances of associative symbiosis are summarized. Interactions of influenza viruses, adenoviruses, coxsackie viruses with different taxons of pathogenic and opportunistic bacteria are showed. Influence of these interactions on pathogenicity factors of viruses and bacteria as multidirectional (induction, suppression) which could determine the course of infections process.

Рецензент – д.б.н., проф. Куртяк Б.М.