УДК 619:616.9

В.А. ПРИСКОКА, докт. вет. наук, гол. наук. співробітник
В.О. ЗАГРЕБЕЛЬНИЙ, канд. вет. наук, директор
Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, Київ

ПРО ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ПАТОГЕННИХ ВИДІВ МІКРООРГАНІЗМІВ У ПРИРОДІ

Охарактеризовано персистенцію та інтеграцію геному збудника у геном клітини-жертви як механізми збереження вірусів і бактерій у природі.

Патогенні мікроорганізми (віруси, бактерії, гриби) – паразити за своєю природою, а отже, для існування й розмноження потребують живильного середовища та енергії з відповідних джерел. Одне з таких джерел – організм людини або тварини, у якому клітини являють собою висококалорійний субстрат, здатний забезпечити збудників усім необхідним.

Однак повне використання цього харчового поля призведе до загибелі людини чи тварини, а тому є глухим кутом для самих мікроорганізмів через втрату джерел поновлення енергії. Мікроорганізми в процесі еволюції виробили таку форму паразитизму, при якій можливі збереження харчового поля в активному стані й водночас експлуатація його впродовж тривалого часу, що вирішувало проблему їх виживання.

У статті звернемо увагу на такі дві форми паразитування, як персистенція та інтеграція геному збудника у геном жертви, що є високотехнологічними процесами, які розвивались упродовж мільйонів років.

Механізм 1: персистенція вірусів і бактерій.

Персистенція (від лат. *persiste* – залишатися, постійно перебувати, подовжено існувати, бути присутнім) – тривале, без клінічних проявів патології збереження в організмі людини чи тварини збудника, здатного (при певних умовах) до відновлення активності й поновлення захворювання.

Персистенція виникає при хронічних і латентних формах інфекцій. На цей час персистенцію встановлено у великої кількості вірусів і бактерій, і її розглядають як закономірне біологічне явище.

Здатність вірусів до персистенції – доволі стійка ознака, закріплена в процесі еволюції, і є засобом збереження виду. Стратегія виживання вірусів обумовлена дією у двох напрямах.

У першому випадку вірус інфікує організм жертви, швидко розмножується й так само швидко переноситься на іншу жертву, рятуючись від дії імунного захисту. У другому випадку після інфікування й розмноження вірус залишається у тому ж організмі жертви (персистує), хоча й виникають зміни в популяції.

Що стосується захворювань людини, то встановлено персистенцію вірусів поліомієліту, кліщового енцефаліту, ретро- і герпесвірусів, вірусів гепатиту В і С, а в тварин – вірусів африканської чуми свиней, діареї великої рогатої худоби, інфекційної анемії коней, вісна-маеді овець, вірусного артеріїту коней, парагрипу-3, репродуктивно-респіраторного синдрому свиней, везикулярної хвороби свиней, ящуру, лейкозу ВРХ, класичної чуми свиней, бактерій сальмонел, пастерел, мікобактерій та ін.

На думку вчених, розвиток персистентної інфекції обумовлений імунологічними й молекулярно-генетичними причинами.

Однією з причин виникнення персистенції у вірусів може бути порушення цитогенетичного гомеостазу клітин імунної системи в результаті інтеграції вірусного геному в геном імунокомпетентної клітини [1]. Такі властивості мають ДНК-утримувальні віруси та ретровіруси.

Крім того, у тварин персистенція з'являється як наслідок конгеніальної інфекції, ураження плоду та виникнення толерантності (тобто імунологічної ареактивності до вірусу). Досить повно цей процес було вивчено при ураженні свиней вірусом класичної чуми. При цьому встановлено, що інфікування свиноматок у другій половині поросності спричиняє внутрішньоматкове зараження плодів. Після народження такі поросята були джерелом поширення вірусу, хоч захворювання в них проявлялося лише затримкою росту та загальною слабкістю.

Інший механізм виникнення персистенції у деяких вірусів полягає у зміні протективних епітопів на поверхні частинки вірусу [13] й утворенні неоднорідних клонів. Унаслідок цього змінюються властивості популяції, знижуються вірулентність та активність. Так, наприклад, при африканській чумі свиней у процесі епізоотії відзначали зниження вірулентності збудника [14], а хронічно хворі тварини та вірусоносії продукували дуже мало вірусів [2, 6].

Слід зазначити, що для персистенції характерне обмеження реплікації вірусу, за яку відповідальні спеціальні елементи у геномі (міні-гени). При цьому активно використовуються за-

© В.А. Прискока, В.О. Загребельний, 2015

УВАГА! ТРИВАЄ ПЕРЕДПЛАТА НА ЖУРНАЛ НА 2015 РІК!

соби економії генетичного матеріалу: подвійне й потрійне зчитування генів, альтернативний сплайсинг, зсув рамки зчитування [3].

З іншого боку, організм тварини на вторгнення вірусів відповідає різними імунними реакціями, у т. ч. створенням антитіл. У багатьох випадках антитіла нейтралізують вірусні антигени, знищуючи збудника. Для уникнення їх дії у вірусів є два шляхи – пригнічення продукції віруснейтралізуючих антитіл і персистенція в тканинах, що не підлягають імунному нагляду (макрофаги, моноцити, клітини нервової тканини).

Реалізацію такої стратегії яскраво демонструють віруси африканської і класичної чуми свиней. Вочевидь, вірус репродуктивно-респіраторного синдрому свиней також має імунодепресивні властивості, оскільки в інфікованих поросят встановлено зменшення кількості альвеолярних макрофагів і порушення їх функції. В інфікованих стадах вірус може персистувати до півроку.

У деяких випадках для здійснення процесу персистенції важливим є блокування *апоптозу* (програмованої смерті клітин). Справа в тому, що віруси й деякі бактерії є внутрішньоклітинними паразитами, й специфічні антитіла не можуть їх там дістати. У такому випадку спеціальні цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-кілери) включають програму самогубства й знищують інфіковані клітини, тим самим припиняючи подальше розмноження вірусу.

Картина апоптозу клітин у тварин – це перехід фосфатидилсерину із внутрішнього моношару цитоплазматичної мембрани в зовнішній, зменшення об'єму клітини, зморщування цитоплазматичної мембрани, конденсація ядра, розриви нитки ядерної ДНК і наступний розпад ядра на частини, фрагментація клітини на мембранні везикули із внутрішньоклітинним вмістом (апоптозні тільця), які фагоцитуються макрофагами і сусідніми клітинами.

Апоптоз як явище стосується не лише знищення інфікованих клітин, але й процесів, які відбуваються всередині популяцій мікроорганізмів. Досить поширені випадки, коли при недостачі живильного середовища одна частина популяції бактерій гине, а інша використовує продукти її розкладу як живильний субстрат, продовжуючи рости.

У мікроорганізмів виявлено механізм блокування інфекції, подібний до апоптозу в еукаріотичних клітин: деякі штами *E. coli* утримують гени, які викликають загибель клітини після проникнення в неї бактеріофага [15].

Механізми виникнення персистенції бактерій мають свої особливості.

Як зазначає О.В. Бухарін [4], виживання збудників в організмі хазяїна можливе при їх відповідній адаптації до антимікробного захисту. Важливе значення мають властивості мікроорганізмів, спрямовані на деградацію механізмів природної резистенції хазяїна (активовані макрофаги, природні кілери, нормальні антитіла, лізоцим, комплемент, пропердин тощо) й позначені в даному випадку як *фактори персистенції.*

О.Л. Чернова [8] у своїй роботі підтвердила подібні припущення й показала, що бактерії, виділені під час хронічного перебігу субклінічної форми маститів, мали набір факторів персистенції (АЛА, АІА) з високим рівнем вираженості ознак.

Стимулювальну роль антилізоцимної активності (АЛА) на процес персистенції бактерій встановили А.В. Валишев та І.В. Валишева [5].

Крім того, для виникнення персистенції мають значення:

– пригнічення фагоцитозу мікробними субстанціями (полісахариди, білково-ліпідні комплекси);

– утворення L-форм бактерій;

– сорбція білків хазяїна на поверхні збудників та екранізація їх антигенності;

– антигенна мімікрія (збіг за хімічним складом антигенних детермінант бактерії та клітин хазяїна);

– зміна антигенного складу бактерій за допомогою мутацій, кон'югацій, трансдукцій, трансформацій, злиття протопластів тощо;

– нейтралізація цитокінів та їхніх клітинних рецепторів.

Звертаємо увагу на те, що вираженість неспецифічних патологічних процесів при різних персистуючих інфекціях у людини й тварин залежить від особливості утворення активних форм кисню в інфікованих клітинах організму жертви. При цьому летальність у разі інфекції може бути пов'язана не з множинністю інфекційних агентів, а з кількістю утворення O_2-ксантинової оксидази, що призводить до значного пошкодження тканин. Такі реакції називають «інфекційною хворобою при відсутності інфекційного агента».

Розглядаючи механізми персистенції вірусів і бактерій у людей і тварин, можна констатувати, що фактори, які її викликають, рідко діють окремо, але майже завжди в поєднанні.

Слід також враховувати взаємовідносини між популяціями. Адже популяція збудника, яка інфікувала організм тварини, вступила на територію, зайняту іншими популяціями. У боротьбі за життєвий простір така популяція вишукує місце для існування, але воно вже зайняте або обмежується іншими мікроорганізмами, які з часом нарощують протидію, тому вибирати особливо не доводиться. Внаслідок цього розмноження збудника утруднюється – кількість його залишається на одному рівні або навіть зменшується. На наш погляд, при виникненні персистенції популяційні взаємодії між мікроорганізмами є первинними, основними, а фактори специфічного й неспецифічного захисту – допоміжними. Якщо популяції мікроорганізмів, які знаходяться в організмі тварини, слабші за популяцію збудника-агресора, то фактори специфічного й неспецифічного захисту не рятують –

тварина гине. Цей висновок підтверджується тим, що для продукування відповідного рівня антитіл, здатних протистояти збудникові, потрібно 7–14 діб, та за цей час він не лише охопить територію організму однієї тварини, але й багатьох інших.

Нерідко при персистенції збудників відзначають ремісію захворювання через значний час після первинного інфікування, коли системи захисту вже розгорнули свою діяльність. Повторне виникнення захворювання пов'язане з фізіологічними, фізичними змінами, імуносупресією, стресами у тварини. Подібні явища призводять до зміни співвідношень між популяціями мікроорганізмів, їх послаблення, чим негайно намагається скористатися збудник.

Механізм 2: інтеграція геному збудника в геном жертви.

Порівняно з попереднім механізмом цей більш складний і ефективний та більш досліджений щодо вірусів. При цьому вірус під час інфікування впроваджує (ніби закладає на зберігання) свій генетичний матеріал у генетичний матеріал жертви, яка передає його нащадкам у нескінченних репродуктивних циклах. Таким чином вірус стає безсмертним (принаймні поки існує популяція жертви).

Більшість випадків обміну генетичним матеріалом між вірусами та жертвою стосуються ретровірусів і значно менше – інших родин. Виявлено, що ендогенні вставки ретровірусних генів у геном людини становлять близько 8 % останнього [11]. Здатність інтеграції ретровірусних фрагментів у клітинний геном обумовлена синтезом на основі РНК матриці (під впливом РНК-залежної ДНК-полімерази) дволанцюгової ДНК, яка й інтегрується в геном клітини з утворенням *провірусу*. На цій стадії відбувається пасивна реплікація вірусної ДНК разом із ДНК жертви та передача провірусу всім нащадкам інфікованої клітини. У латентній формі провірус може передаватися від батьків до нащадків через сперматозоїди чи яйцеклітини.

На думку вчених, провіруси з'явились у геномі людини приблизно 50 млн років тому, і цей процес безперервно триває.

На сучасному етапі показано інтеграцію вірусу лімфоцитарного хоріоменінгіту в геном клітин мишей [9].

Подібні випадки в РНК-утримувальних вірусів характерні також для представників родин борна- та філовірусів, інтеграція частинок геному яких потребує взаємодії з LINE-елементами [10].

Із елементів ДНК-утримувальних вірусів у геномах тварин виявляли гени представників родини парвовірусів, а також цирковірусів.

Слід зазначити, що елементи інтегрованих у клітину вірусів на якомусь етапі еволюції можуть об'єднатися, створити інфекційну форму й викликати захворювання.

Крім того, що інтегрований геном вірусу має шанси зберігатися в геномі жертви невизначено довгий час, сама жертва може набувати захисних властивостей проти цього збудника. Наприклад, упровадження у геном бджіл фрагментів геному дицистовірусу, який кодує його структурні білки, робить їх несприйнятливими до цього збудника [12].

Було доведено наявність у клітинах людини, свиней, великої рогатої худоби, мавп фрагментів вірусів, які виявляли захисні функції.

Є припущення, що геноми бактерій також мають здатність інтегруватися у геноми людей і тварин. Теоретично такий процес можливий як при безпосередньому контакті відповідних форм бактерій із клітинами жертви, так і за посередництва вірусів. Проведений у цьому напрямі аналіз геному людини дозволив зробити висновок, що багато його генів походять від бактерій, тому що трансльовані ними продукти більш схожі на білки останніх [7].

ВИСНОВКИ

1. Персистенція вірусів і бактерій обумовлена комплексом причин.

2. Наслідками інтеграції геному збудника у геном клітини жертви можуть бути тривале зберігання геному збудника і спричинення інфекцій або ж набуття захисних властивостей організмом при відповідних умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Антонов П.В.** Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций / П.В. Антонов, В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 47–51.
2. **Бакулов И.А.** Проблемы современной эволюции африканской чумы свиней / И.А. Бакулов, В.В. Макаров // Вестник сельскохоз. науки. – 1990. – № 3. – С. 46–55.
3. **Букринская А.Г.** Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М., 1991. – 256 с.
4. **Бухарин О.В.** Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. – М.: Медицина; Екатеринбург: Уро РАН, 1999. – 366 с.
5. **Валышев А.В.** Роль антилактоферриновой активности бактерий в их персистенции / А.В. Валышев, И.В. Валышева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 23–25.
6. **Коваленко Я.Р.** Африканская чума свиней / Я.Р. Коваленко, М.А. Сидоров, Л.Г. Бурба. – М.: Колос, 1972. – 199 с.
7. **Савченко В.К.** Геогеномика. Организация геносферы / В.К. Савченко. – Минск: Белорусская наука, 2014. – 417 с.
8. **Чернова О.Л.** Особенности микрофлоры и содержание молозива в молоке при мастите коров / О.Л. Чернова // Ветеринария. – 2001. – № 4. – С. 32–34.
9. **Gueking M.** Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in non-retroviral cDNA integration / M. Gueking, J. Weber, M. Dewannieux et al. // Science. – 2009. – Vol. 323. – P. 393–396.
10. **Horie M.** Non-retroviral fossils in vertebrate genomes / M. Horie, K. Tomonaga // Viruses. – 2011. – Vol. 3. – P. 1836–1848.
11. **Jern P.** Effects of retroviruses on host genome function / P. Jern, J. Coffin // Annu. Rev. Genet. – 2008. – Vol. 42. – P. 709–732.
12. **Maori E.** Isolation and characterization of Israeli acute paralysis virus, a dicistovirus affecting honeybees in Israel: evidence for diversity due to intra- and interspecies recombination / E. Maori, S. Lavi, R. Mozes-Koch // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88. – P. 3428–3438.
13. **Pressman E.R.** Variabilitis in antigenic structure of persisting TBE virus strain / E.R. Pressman, G.V. Malerko, V.V. Pogodina // Virus Res. – 1993. – Vol. 3. – P. 295–301.

УВАГА! ТРИВАЄ ПЕРЕДПЛАТА НА ЖУРНАЛ НА 2015 РІК!

14. **Sanchez-Botiya C.** Rapport sur certains de la peste porcine africaine en Espagne / C. Sanchez-Botiya, P. Jover // Bull. Off. Int. Epiz. – 1964. – Vol. 62. – P. 953–962.
15. **Shub A.B.** Bacterial altruism? / A.B. Shub // Curr. Biol. – 1994. – Vol. 4. – Issue 6. – P. 555–556.

Одержано 20.11.2014

О некоторых механизмах сохранения патогенных видов микроорганизмов в природе. *В.А. Прискока, В.А. Загребельный*

Дана характеристика персистенции и интеграции генома возбудителя в геном клетки жертвы как механизмов сохранения вирусов и бактерий в природе. Показано, что персистенция вирусов и бактерий возникает при хронических и латентных формах инфекции. Рассмотрены причины, которые приводят к этому явлению. Более сложным представляется механизм интеграции генома возбудителя в геном жертвы. Указанный процесс в настоящее время доказан для нескольких семейств вирусов. Имеются предположения, что геном бактерий также способен интегрироваться в геном людей и животных.

Обе формы сохранения патогенных видов микроорганизмов в природе представляют собой высокотехнологичные процессы, которые совершенствовались миллионы лет.

Some mechanisms of preservation pathogenic microorganisms in nature. *V.A. Priskoka, V.A. Zagrebelniy*

In the article showed the characteristic of the persistence and integration of the pathogen genome into the genome of cells of the victim, as mechanism of preservation bacteria and viruses in the nature.

It is shown that viral persistence and bacteria occurs in chronic and latent forms of infection. The reasons that lead to this phenomenon. More complicated is the mechanism of integration into the genome of the pathogen genome victim. This process is now proven for several families of viruses. There is speculation that the genome of bacteria is also capable of integrating into the genome of humans and animals.

Both forms of conservation of pathogenic microorganisms in nature are high-precision processes improved millions of years. ○

УДК 615.28

Л.М. КОВАЛЬЧИК, канд. вет. наук
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів
М.К. СТАРЧЕВСЬКИЙ, директор
ТОВ «Інтер-Синтез», м. Борислав Львівської обл.
В.О. ВЕЛИЧКО, докт. вет. наук, заст. директора
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів

«НЕОДЕЗ-ЕКСТРА» – НОВИЙ ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ ДЕЗІНФЕКЦІЙНИЙ ЗАСІБ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

Щоб забезпечити епізоотичне благополуччя у тваринницьких і птахівницьких господарствах різної форми власності й спеціалізації, особливу увагу слід приділяти профілактичним заходам, завдяки яким розривається епізоотичний ланцюг інфекцій через вплив на їх найважливішу ланку – фактор передачі збудника хвороби від джерела до сприйнятливого організму. Тому в планах ветеринарно-санітарних заходів із забезпечення благополуччя тваринництва, підвищення його продуктивності, якості продуктів, сировини й кормів тваринного походження чільне місце має бути відведене дезінфекції. На сьогодні розроблено й упроваджено чимало дезінфекційних засобів із різними діючими речовинами. Зокрема на ринку України представлено понад 30 дезінфектантів вітчизняного виробництва й 40 – зарубіжного, різних за ефективністю, безпекою та ціною.

Захист території України від небезпечних інфекційних захворювань, бактеріальних і вірусних епізоотій, які характеризуються швидким поширенням і високим рівнем загибелі сільськогосподарських тварин і птиці, на цей час є першочерговим і пріоритетним завданням ветеринарної медицини. Профілактика та ліквідація інфекційних захворювань, забезпечення стійкого благополуччя тваринництва, його високої продуктивності й санітарної якості передбачають проведення своєчасної ретельної дезінфекції. Виробники дезінфекційних засобів зобов'язані організовувати виробництво таким чином, щоб дезінфектанти відповідали своєму призначенню, висунутим до них вимогам і не створювали ризиків для господарств і підприємств через невідповідність їх якості чи ефективності. Насамперед слід враховувати, що виробництво й застосування дезінфекційних засобів має відповідати нормативним документам, у яких регламентовано вимоги безпеки щодо захисту населення, персоналу й територій, якості сировини та продукції тваринництва.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Бактеріальне забруднення повітря в приміщенні для утримання птиці визначали седиментаційним методом. Чашки Петрі з м'ясо-пептонним агаром розставляли в різних місцях й залишали їх відкритими (до дезінфекції та після) впродовж 10 хв. Надалі лабораторний посуд закривали й витримували в термостаті протягом 2 діб

© Л.М. Ковальчик, М.К. Старчевський, В.О. Величко, 2015