

УДК 576.893.192.6:57.053

**С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко, Н.А. Чигиринська,  
І.А. Костира, Т.А. Круглова**

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМН України, м. Харків*

## ОНТОГЕНЕЗ БАБЕЗІЙ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ СЦЕНАРІЙ БАБЕЗІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Наведена інформація стосовно впливу онтогенезу бабезій на патогенетичний сценарій бабезійної інфекції. Експериментальне дослідження проводилось на 3–7-тижневих білих нелінійних мишах обох статей. Іншу групу було сформовано із сільськогосподарських і домашніх тварин (велика рогата худоба, коні, собаки). Окрему незалежну групу комплектували хворі на бабезіоз особи. Вплив циклу розвитку паразитів на тривалість клінічного перебігу, характер хвороби, симптоми, параметри крові в мазках (рівень дисперсії еритроцитів, гемоглобін, кольоровий показник, кількість лейкоцитів і лімфоцитів) вивчали філогенетично. Було встановлено, що патогенетична стратегія бабезіозу визначається його онтогенезом.

**Ключові слова:** бабезія, онтогенез, патогенез, бабезійна інфекція, мазки крові.

В останнє десятиріччя відмічено зростання кількості випадків бабезійної інфекції як характерного антропоозоозу та її убіквітарне поширення на усіх континентах Землі, за виключенням Антарктиди [1–3]. Розширення спектра різновидів *Babesia*, які здатні викликати захворювання не лише у тварин, але й у людини (*B. microti*, *B. divergens*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. odocoilei*, *B. caballi* та ін.), вірогідне домінування безсимптомних і легких форм перебігу хвороби, можливість зараження паразитами не лише при укусі (присмоктуванні) кліща, але й гемотрансфузійним, вертикальним (від матері до плоду/дитини під час вагітності або пологів) шляхами привело до зрозумілого зростання інтересу до цієї інфекції, її діагностики, лікування, пошуку ефективних засобів профілактики [4]. Сучасна діагностика бабезійної інфекції ґрунтується на результатах комплексного обстеження: епідеміологічного, клінічного та лабораторного. Останньому з урахуванням панорамного спектра етіологічних факторів і поліморфної клінічної картини хвороби відводиться вирішальна роль [1, 4, 5]. Світова (США, Японії, Австралії, Європи та ін.) лабораторна діагностика бабезіозу свідомо орієнтована на п'ять груп методів: мікроскопічні, культуральні, імунологічні, біологічні, молекулярно-генетичні, що прискоро-

рило з'ясування окремих аспектів етіопатогенетичного процесу бабезіозу, специфіку його клінічного перебігу. Однак до суттєвого зниження рівня захворюваності на бабезійну інфекцію ці заходи не призвели. З 2011 р. поодинокі випадки захворювання людей на бабезіоз (як не прикро, з летальними наслідками) зареєстровані в Україні [5, 6]. В результаті зваженої оцінки обставин справ та урахування цілковитої гостроти проблеми стає зрозумілим важливість подальшого дослідження бабезіозу з точки зору впливу онтогенезу збудників на патогенетичну картину перебігу хвороби у цілому.

**Матеріал і методи.** Ідея та мета започаткованого дослідження зумовили залучення широкого спектра матеріалів, відсутність яких унеможливила вирішення проблеми та об'єктивність отриманих результатів. Об'єктом дослідження стали зразки крові (n=80) від пацієнтів, волонтерів (*Homo sapiens*), n=30; великої рогатої худоби (ВРХ) (*Bos taurus taurus*), n=25; сільськогосподарських порід коней (*Equus caballus*), n=15, домашніх собак (*Canis familiaris*), n=10, хворих на бабезіоз (*B. microti*, *B. divergens*) та біологічний матеріал (n=25) від кліщів родини Ixodidae. Матеріал вивчали за допомогою біологічного, мікроскопічних (забарвлення мазків крові за Романовським–Гімзою, Рай-

© С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін., 2016

том, подвійне забарвлення з нашаруванням діамантовим зеленим, «Диф-Квік»), серологічних (реакція непрямой імунної флюоресценції для визначення рівня протибабезійних антитіл у сироватці крові), культуральних (із застосуванням поживного середовища із вмістом RPMI 1640 та сироваток, у тому числі ембріональної ВРХ з гентаміцином) методів. Полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) здійснювали у стандартному форматі, застосовуючи ДНК-ампліфікатор Amply-25 [7–10]. Результати лабораторних проб постійно порівнювали з даними клінічних спостережень і виписок з історій хвороб. Аналіз мікроскопічних препаратів відбувався за допомогою ресурсу світлооптичного мікроскопа ЛОМО (Санкт-Петербург, РФ) зі збільшенням 200, 400, 600 та 1000. Групу контролю формували із зразків інтактного біологічного матеріалу. Фотореєстрація здійснювалась цифровим фотоапаратом «Olympus C7070 Wide Zoom», Японія.

**Результати та їх обговорення.** Незалежні трирічні дослідження показали, що в зразках лабораторного матеріалу клінічної групи не знайдено жодної ознаки спорогонії, наявності фертильних гамет (факт цілком прогнозований з огляду на інсектний період онтогенезу паразита, виключаючи його потрапляння до організму живої істоти) [11]. За даними мікроскопічного аналізу, мазки периферійної крові (клінічно: період загострення з типовою для бабезійної інфекції симптоматикою лихоманки та інтоксикації, слабкості, появи та розвитку патологічних рефлексів, диспепсичних реакцій, загальної астенії) у переважній більшості містили меро- і трофозоїти збудників перстне-, крапле-, грушо- чи парногрушоподібної форми, що займали внутрішньо- і позаклітинну позиції та зосереджувались поодинокі або нечисленними групами [8, 9]. Саме в цей період у крові спостерігали доволі високий рівень дисперсності (анізопойкілоцитоз) еритроцитарних форм (ехіно-, стомато-, дакріо-, макро-, мікро-, дегматоцити, дегенеровані клітини або їхні уламки) на тлі зростаючого гематокриту, прискореного ШОЕ та знижених гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показника. Інтоксикація супроводжувалась розвитком запальної реакції з лейкоцитозом (що надалі змінювався на лейкопенію) та лімфопенією. Наявність паразитів у зразках препаратів підтверджувалась реакцією непрямой імунної флюоресценції, культуральними, молекуляр-

но-генетичними (ПЛР), біологічними методами. Варіанти негативної відповіді також співпадали за кожним із застосованих методів. У зразках, що належали контрольній групі інтактного до бабезіозу біологічного матеріалу, збудник не виявлявся.

Отже, вибудовувалась певна схема інокуляції бабезій до кровотворного русла із слиною кліщів та зараження ними сприйнятливої істоти. В еритроцитах організму останньої бабезії розмножуються бінарним поділом, брунькуванням і після поділу ядер дочірніх клітин тривалий час не роз'єднуються, залишаючись з'єднаними цитоплазматичними містками (саме цей факт дозволив нам діагностувати наявність характерних парногрушоподібних форм паразитів). З іншого боку, до організму кліщів, як специфічних переносників, бабезії потрапляли разом із кров'ю зараженої/хворої істоти під час кровососання. В організмі переносників збудники починали розмножуватись множинним поділом (мерогонія), через гемолімфу (мерозоїти) мігрували у слинні залози кліщів та яйцеві фолікули. З відкладених самками яєць паразити передавались личинкам, що знаменувало трансваріальну передачу збудника [11].

Локалізація паразитів в еритроцитах живої істоти призводила до інтенсивного руйнування клітин. Внаслідок цього вивільнялась значна кількість вільного гемоглобіну, що потрапляла до печінки та перетворювалась на білірубін. У свою чергу, великі об'єми білірубину потрапляли до крові та з урахуванням залишку починали відкладатись, накопичувались у різних органах і тканинах. Так виникала гемолітична жовтяниця у разі задушення форм бабезійної інфекції [12, 13]. Ситуація ускладнювалась тим, що значна частка гемоглобіну не встигала перетворитись на жовчні пігменти і починала декретуватись разом із сечею, зумовлюючи гемоглобінурію. Різке зниження вмісту гемоглобіну й зменшення кількості еритроцитів спричиняли анемію, а та, у свою чергу, зміни процесів гомеостазу [14]. Урешті-решт складається ситуація, коли розвиток патологічних змін цілком залежить від рівня кисневого голодування і спричиняє розлади функціонального стану провідних систем (нервової – слабкість, депресія; серцево-судинної – прискорення, посилення серцевих скорочень, відхилення від норми параметрів пульсової хвилі, зменшення тривалості циркуляції крові тощо). Аеробний

метаболізм як джерело енергії в клітинах витискався менш ефективним аеробним з утворенням у тканинах молочної кислоти. Остання в клітинах з кисневим голодуванням не руйнувалася, а навпаки, нагромаджувалась і призводила до зниження показників буферних резервів рН, ацидозу. Порушення кислотно-основної рівноваги з концентрацією токсичних продуктів спричинювало розвиток дистрофічних процесів у внутрішніх органах (печінці, нирках, підшлунковій залозі), зміни у серцевій діяльності, роботі центральної нервової системи. Зазначені патологічні зміни зумовлювали збільшення пористості судин, що призводило до появи набряків, крововиливів в органах і тканинах. Наростаючий розлад діяльності (хроніка/задавленість) серцево-судинної системи, легенева недостатність призводять до летального фіналу. У дебюті хвороби дія токсинів не обходила рецептори трав-

ного тракту, сприяючи посиленню перистальтики, порушення процесів травлення і всмоктування [4, 6]. З часом динаміка зазначених процесів уповільнювалась, розвивались гіпотонія, атонія шлунка й кишок, маси тіла й апетиту.

#### Висновки

Патогенетична стратегія бабезійної інфекції визначається онтогенезом збудників цього захворювання. Залежно від етапів циклу розвитку бабезій і факту наявності і міграції паразитів в організмі живої істоти розгортається характерний сценарій перебігу захворювання, його форми (гостра/підгостра/ремісія), тривалість (задавлене/хронічне).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці новітніх систем комплексної діагностики бабезійної інфекції, націлених на урахування взаємозв'язків онтогенезу паразита/збудника та варіантів клінічного перебігу хвороби.

#### Література

1. *Vannier E.* Human Babesiosis / E. Vannier, P. J. Krause // *Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, No. 25. – P. 2397–2407.
2. First report of human babesiosis in Australia / S.N. Senanayake, A. Paparini, M. Latimer, et al. // *Med. J. Aust.* – 2012. – Vol. 196, No. 5. – P. 350–352.
3. Babesia microti infection in Europe / L. Meer-Scherrer, M. Adelson, E. Mordechai, et al. // *Curr. Microbiol.* – 2004. – Vol. 48, No. 6. – P. 435–437.
4. *Vannier E.* Update on Babesiosis [Electronic resource] / E. Vannier, P. J. Krause // *Inter. Perspect. Infect. Dis.* – 2009. – Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/ipid/2009/984568/>
5. Сучасний погляд на епідемічний процес бабезіозу / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. / Матер. науково-практичн. конф. Профілактична медицина. «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні, присвяченої щорічним читанням пам'яті акад. Л. В. Громашевського» // Профілактична медицина. – 2014. – № 3–4 (23). – С. 76.
6. *Hunfeld K.P.* Babesiosis: recent insights into an ancient disease / K.P. Hunfeld, A. Hildebrandt, J.S. Gray // *Intern. J. Parasitol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 1219–1237.
7. Миші піщанки у сучасному експерименті / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. // *Світ медицини та біології.* – 2015. – № 3. – С. 149–152.
8. Прискорений метод подвійного забарвлення мазків крові з нашаруванням діамантового зеленого / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2015. – № 10. – С. 178–180.
9. Методи сучасної діагностики бабезіозу. Критерії якості. Переваги та недоліки [Електронний ресурс] / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. // *Аналі Мечниковського Інституту.* – 2015. – № 3. – С. 59–65. Режим доступу : <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>
10. *Прус М.П.* Бабезіоз собак (Частина II. Питання діагностики, лікування та профілактики) / М. Прус, О. Семенко // *Мир ветеринарії.* – 2011. – № 1. – С. 18–29.
11. Паразитологія та інфекційні хвороби тварин: підручник. – 2-ге вид., переробл. та допов. / В.Ф. Галаг, А.В. Березовський, Н.М. Сорока, М.П. Прус; за ред. В.Ф. Галага. – К. : Урожай, 2009. – 368 с.
12. Current advances in detection and treatment of babesiosis / J. Mosqueda, A. Olvera-Ramirez, G. Aguilar-Tipacamú, G. J. Canto // *Cur. Medic. Chem.* – 2012. – Vol. 19, No. 10. – P. 1504–1518.
13. *Yabsley M.J.* Natural history of zoonotic babesia: role of wildlife reservoirs [Electronic resource] / M.J. Yabsley, B.C. Shock // *Intern. J. Parasitol.: Parasites and Wildlife.* – 2013. – Vol. 2. – P. 18–31. – Mode of access: [www.elsevier.com/locate/ijppaw](http://www.elsevier.com/locate/ijppaw)

14. Cytological analysis of blood of domestic dogs with babesia infection / I.A. Kostyria, S.I. Pokhyl, I.I. Torianik, O.M. Tymchenko // Topical issues of new drugs development. – Kharkov, 2015. – P. 450.

***С.И. Похил, И.И. Торьяник, Е.Н. Тимченко, Н.А. Чигиринская, И.А. Костыря, Т.А. Круглова***  
**ОНТОГЕНЕЗ БАБЕЗИЙ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ БАБЕЗИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Приведена информация относительно влияния онтогенеза бабезий на патогенетический сценарий бабезиозной инфекции. Экспериментальные исследования проводились на 3–7-недельных белых нелинейных мышах обоего пола. Другая группа животных формировалась из сельскохозяйственных и домашних животных (крупный рогатый скот, кони, собаки). Отдельную независимую группу составили больные с бабезиозом. Влияние цикла развития паразита на длительность клинического течения, характер болезни, симптомы, параметры крови в мазках (уровень дисперсности эритроцитов, гемоглобин, цветовой показатель, количество лейкоцитов, лимфоцитов) изучали филогенетически. Было установлено, что патогенетическая стратегия бабезиоза определяется его онтогенезом.

**Ключевые слова:** бабезия, онтогенез, патогенез, бабезиозная инфекция, мазки крови.

***S.I. Pokhyl, I.I. Torianyk, O.M. Tymchenko, N.A. Chygyrynska, I.A. Kostyria, T.A. Kruglova***  
**BABESIAL ONTOGENESIS AND IT'S INFLUENCE TO PATHOGENESIS SCENARIO OF THE BABESIOSIS INFECTION**

In the article presents the information about the creation of ontogenesis influence to pathogenesis scenario of the babesiosis infection. The experimental studying and observation was carried out on three – seventh week old male and female nonlinear white mouse with the babesiosis. Another groups was formed with the agricultural and domestic animals (cattle, horsts, dogs). Individual independent group was completed with sick person. Influence of the parasite circle development to duration of clinical course, character of disease, symptoms, blood parameters on smear (dispersion level of erythrocytes, hemoglobin, chromatic parameters, quantity of leucocytes and lymphocytes) has been studied on phylogenesis. It was revealed that a pathogenic stratagem of babesiosis is defined absolutly of parasitic ontogenesis.

**Key words:** babesia, ontogenesis, pathogenesis, babesiosis infection, blood smears.

*Поступила 28.03.16*