

УДК:616-022-036-092.19:612.017

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2462-2474](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2462-2474)

Стасенко Аліна Анатоліївна доктор біологічних наук, асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, <https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>

МЕХАНІЗМИ УНИКНЕННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ ВРОДЖЕНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Анотація. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекційні захворювання, спричинені патогенними мікроорганізмами, включаючи віруси, бактерії, грибки та паразити, є другою провідною причиною смерті у світі, забираючи сотні тисяч життів щороку. [1, 2]. Клітини вродженого імунітету розпізнають чужорідні структури патогена, оцінюють потенційну небезпеку, розвивають ефективні реакції фагоцитозу, запалення і готують оптимальну адаптивну, тобто більш специфічну, імунну відповідь. Багато мікробних патогенів уникають розпізнавання хазяїна або пригнічують подальшу імунну активацію за допомогою складних взаємодій з реакціями хазяїна. Такі механізми включають формування капсул, секрецію токсинів або модуляторів, уникнення імунного нагляду, антигенні варіації, маніпуляції зі смертю клітин, уникнення відповіді фагоцитів, підлив вродженого шляху та ін. Інші стратегії, що використовуються бактеріями для вторгнення в імунітет господаря, включають інгібування комплементу, інгібування цитокінів, інтерферону або хемокінів, втручання в толл-подібні рецептори, блокування антимікробних малих молекул і блокування внутрішніх клітинних шляхів. Виявлено невідомі раніше фактори інвазії, які вказують на те, що бактеріальні патогени не тільки уникають розпізнавання імунною системою, але й сприяють внутрішньоклітинному виживанню. Взаємодія патогенів з організмом людини характеризується використанням численних ефективних механізмів впливу на імунні реакції. Постійна агресія факторів вірулентності патогенів «тренує» імунну систему і сприяє її подальшому вдосконаленню.

Вивчення взаємин між імунною системою і патогенними мікроорганізмами розширює наші уявлення про фактори вірулентності і можуть бути використані з метою оптимального впливу на них.

Ключові слова: механізми уникнення, мікроорганізми, вроджена імунна відповідь.

Stasenko Alina Anatoliivna Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Microbiology, Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0003-0847-1547>

MECHANISMS OF AVOIDANCE OF THE INNATE IMMUNE RESPONSE BY MICROORGANISMS

Abstract. According to the World Health Organization (WHO), infectious diseases caused by pathogenic microorganisms, including viruses, bacteria, fungi and parasites, are the second leading cause of death worldwide, claiming hundreds of thousands of lives each year [1, 2]. Innate immunity cells recognize foreign pathogen structures, assess the potential danger, develop effective phagocytosis and inflammation reactions, and prepare an optimal adaptive, i.e. more specific, immune response. Many microbial pathogens evade host recognition or suppress subsequent immune activation through complex interactions with host responses. These mechanisms include capsule formation, secretion of toxins or modulators, evasion of immune surveillance, antigenic variation, manipulation of cell death, avoidance of phagocyte response, subversion of the innate pathway, , etc. Other strategies used by bacteria to invade host immunity include complement inhibition, inhibition of cytokines, interferon, or chemokines, interference with toll-like receptors, blocking antimicrobial small molecules, and blocking intracellular pathways. Previously unknown invasion factors have been identified, indicating that bacterial pathogens not only avoid recognition by the immune system but also promote intracellular survival. The interaction of pathogens with the human body is characterized by the use of numerous effective mechanisms of influence on immune responses. The constant aggression of pathogenic virulence factors “trains” the immune system and contributes to its further improvement.

The study of the relationship between the immune system and pathogenic microorganisms expands our understanding of virulence factors and can be used to optimally influence them.

Keywords: avoidance mechanisms, microorganisms, innate immune response.

Постановка проблеми. Вроджена імунна система становить першу лінію захисту організму під час інфекції і, отже, відіграє вирішальну роль у ранньому розпізнаванні та подальшому запуску прозапальної реакції на вторгнення патогенів [3]. Клітини вродженого імунітету розпізнають чужорідні структури патогена, оцінюють потенційну небезпеку, розвивають ефективні реакції фагоцитозу, запалення і готують оптимальну адаптивну, тобто більш специфічну, імунну відповідь. Проникаючи в організм людини через епітеліальні покриви тіла, патогенні мікроорганізми захищаються від макрофагів, дендритних клітин, нейтрофілів і гуморальних факторів вродженого імунітету.

Ефективність вродженої відповіді на патоген визначає подальші реакції в імунній системі. Якщо вроджена відповідь ефективна, то під впливом запалення і фагоцитозу патоген видаляється з організму. В цьому випадку імунна відповідь завершується, відбуваються процеси репарації. Якщо відповідь

недостатньо ефективна, інфекційний агент вислизає від факторів вродженого імунітету, певним чином впливає на них і розмножується. В цьому випадку відбувається підготовка до розвитку більш специфічної – адаптивної імунної відповіді.

Потрібно визнати, що всі мікроорганізми, які володіють патогенними властивостями, здатні досить успішно долати чинники вродженої імунної відповіді.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У цій статті ми розглянемо основні механізми, за допомогою яких бактерії уникають імунної відповіді. Останні дослідження, які були присвячені даному питанню, що стрімко розвивається, висвітлені в публікаціях авторів Nolan W. Kennedy, Laurie E. Comstock (2024), Jyoti Soni, Sristi Sinha, and Rajesh Pandey (2024), Mezgebu E. (2023), Muhammad S. Abdallah, S. A. Jere (2019), Scott D Kobayashi, Natalia Malachowa, Frank R DeLeo (2018), Eileen Uribe-Quero and Carlos Rosales (2017) та ін.

Мета статті – аналіз основних механізмів уникнення мікроорганізмами вродженої імунної відповіді.

Виклад основного матеріалу

Імунна система - це сукупність клітин, хімічних речовин і процесів, які використовуються для захисту шкіри, дихальних шляхів, кишкового тракту та інших ділянок від чужорідних антигенів, таких як мікроби (організми, такі як бактерії, грибки та паразити), віруси, ракові клітини і токсини. Імунну систему можна розділити на дві категорії: вроджений та адаптивний імунітет. Вроджений імунітет є першою лінією захисту від патогенних мікроорганізмів. Це антиген-незалежний захисний механізм, який використовується організмом негайно або протягом декількох годин після зустрічі з антигеном [4]. Подібно до битв, які відбуваються, коли вищі організми конкурують за ресурси і життєвий простір, бактерії також виробляють різноманітну зброю, щоб пригнічувати, травмувати і вбивати своїх конкурентів. Як і у випадку з вищими організмами, впровадження нової зброї часто супроводжується розвитком, набуттям або еволюцією захисних механізмів, для захисту цільової популяції [5]. Розглянемо ключові поняття за механізмами впливу бактеріальних патогенів на вроджені імунні реакції для гарантії їх успішного виживання і розмноження.

Всі механізми уникнення імунітету глибоко вкорінені в найдрібніших деталях молекулярного механізму, який регулює імунну відповідь [6].

Бактерії демонструють дивовижну здатність уникати імунного нагляду, що є ключовою стратегією для їхнього виживання в середовищі хазяїна. Ці стратегії уникнення імунітету включають кілька складних кроків, зокрема пригнічення імунних сигнальних шляхів, приховування в різних клітинах хазяїна, руйнування фагосом, дезактивацію активних форм кисню та модуляцію імунної відповіді хазяїна шляхом зміни молекулярних патернів на їхній

зовнішній поверхні [7]. Ці молекулярні модифікації діють як камуфляж, і зменшують ймовірність розпізнавання бактерій імунними рецепторами організму хазяїна. Таким чином, бактеріальні патогени уникають виявлення, що дозволяє їм зберігатися і процвітати в організмі господаря [8]. Оволодіння бактеріальними патогенами цими складними методами маскування і високоточної зброї значно ускладнює розробку нових вакцин та інноваційних методів лікування. По суті, здатність бактеріального світу орієнтуватися і маніпулювати імунним захистом господаря є величезним викликом, що вимагає винахідливих підходів для протидії їхнім хитрим стратегіям [9].

Складнощі при розпізнаванні патогенів рецепторами вродженого імунітету пов'язані з маскуванням поверхні бактерій. Зокрема, для екранування бактеріальної поверхні деякі патогени синтезують вуглеводну капсулу, яка створює перешкоду для контакту з рецепторами клітин господаря. Так, вуглеводна капсула використовується більшістю патогенів, які розмножуються зовні клітини і циркулюють в організмі. Наприклад, капсули пневмококів (*S. pneumoniae*) захищають бактерії не тільки від розпізнавання вродженими рецепторами, але і від приєднання до патогену антитіл і комплементу, опсонізації, і поглинання фагоцитами, що перешкоджають їх руйнування. У деяких видів (*S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*) капсульний матеріал є рясним, легко видимим у світловий мікроскоп і відповідає за мукоїдний вигляд бактеріальних колоній. Більшість капсул складаються з полісахаридів. Вміст деяких капсул імітує полісахариди хазяїна і, таким чином, розпізнається імунною системою хазяїна як «власний». Прикладами є капсули *N. meningitidis* групи B, які містять сіалову кислоту, та *S. pyogenes*, які містять гіалуронову кислоту [10]. Разом з тим, капсула може бути токсична для фагоцитів. Аналогічно діють бактерії, що викликають менінгіт (*Haemophilus influenzae*, *Escherchia coli K1*, *Neisseria meningitidis*). У них через поверхню капсули виступають тільки пілі, які повинні прикріплюватися до клітин господаря і їх екранування сенсу не має.

Такі умовно-патогенні бактерії як, *S. aureus*, містять фермент коагулазу. Цей фермент присутній у бактеріях у двох формах: секретованій та зв'язаній з клітинною стінкою. Зв'язана форма ще має назву пластівцевоутворюючий фактор (Clumping Factor). Цей фермент бере участь у біохімічному каскаді згортання плазми крові з перетворенням розчинного фібриногену на нерозчинний фібрин. Цей фермент має важливе діагностичне значення. За наявності цього ферменту стафілококи поділяють на коагулазопозитивні (*S. aureus*) та коагулазонегативні (інші види). Отже бактерії *S. aureus* за рахунок активності коагулази на певних етапах розвитку інфекції оточують себе фібриновим чохлам, непроникним для розчинних факторів гуморального імунітету та імунних клітин [11].

Розпізнавання бактеріальних патогенів хазяїном здійснюється епітеліальними клітинами шкіри та слизових оболонок, а також клітинами

вродженої імунної системи (макрофагами, дендритними клітинами), що проникають у бар'єрні тканини, і ініціюється активацією рецепторів розпізнавання образів (PRR), які розпізнають молекулярні структури, пов'язані з мікроорганізмом. Успішні патогени еволюціонували таким чином, щоб перешкоджати активації та сигналізації PRR на декількох етапах.

Серед різних молекул, розташованих на бактеріальній поверхні, імунна система розпізнає як ключові: ліпід А в складі ліпополісахарида (LPS), флагелін джгутиків і пептидоглікан. Вони є характерними і відносно консервативними лігандами, які розпізнаються рецепторами вродженого імунітету (TLR, NOD, RIG і ін.) для запуску імунної реакції. Тому бактеріальні патогени прагнуть ускладнити розпізнавання саме цих молекул шляхом їх постійної модифікації, завдяки чому патогени уникають імунної відповіді [9].

Зовнішня частина LPS, головного компонента клітинної стінки грам негативних бактерій, складається з високоваріабельних вуглеводів, які експонуються на поверхні бактерій і тому стають мішенню для комплементу. Однак ці структури розташовуються досить далеко від поверхні бактерії. Тому мембраноатакуючий комплекс комплементу (C5-C9) формується не в мембрані бактерії, а поза нею, що дозволяє патогену уникнути руйнування.

Ліпід А розпізнається позаклітинним сенсором мієлоїдного диференціювання 2 (MD2)/Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) або внутрішньоклітинними сенсорами інфламасоми, CASP4 і CASP5, у відповідь на який індукується потужна запальна реакція, що приводить до синтезу прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1, IL-8), з чого, власне, і починається вроджена імунна реакція. Тому ефективним способом уникнення патогенів імунної відповіді є модифікація ліпиду А для зміни реакції TLR. Хімічна структура ліпиду А, зокрема його фосфорилювання та ацилювання, варіює між видами бактерій, що потенційно дозволяє патогенним мікроорганізмам уникати або пригнічувати імунітет [12]. Зокрема, сальмонела має двокомпонентний сенсор PhoP / PhoQ, який реагує на склад середовища, що оточує бактерію в організмі господаря і регулює багато генів вірулентності, частина з яких модифікує структуру ліпиду А. В результаті, модифіковані варіанти ліпиду А здатні в 100 разів слабкіше активувати TLR4, що істотно знижує силу локальної запальної відповіді. А деякі мікроорганізми навіть синтезують ліпід А зі структурою, яка не здатна активувати TLR2 (призначеного, зокрема, для розпізнавання атипових варіантів ліпиду А) і TLR4.

LPS *Yersinia pestis* містить гексаацильований ліпід А, при вирощуванні при 27°C, температурі тіла бліх-переносників, і змінюється на менш ацильований ліпід А при вирощуванні при 37°C, температурі тіла людини. Ця зміна форм ліпиду А після того як *Y. pestis* передається від бліх до людини є основним фактором вірулентності. Ліпід А в менш ацильованій формі відіграє подібну роль в інших видах бактерій, таких як *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori* та *Porphyromonas gingivalis*. Патогенна бактерія *P.gingivalis*

синтезує широкий спектр ліпідів А, які по-різному діють як агоністи (активатори) або антагоністи (блокатори) для одних і тих же рецепторів TLR2 або TLR4 [13, 14]. Залучення одночасно різних PRR може призводити як до синергічного підсилення активаційного сигналу, так і до гальмування активних сигнальних шляхів. Патогенні мікроорганізми часто використовують механізми гальмування імунних реакцій на свою користь.

Так, наприклад, *N. meningitidis* використовує поверхневий білок-адгезин Ора для взаємодії і активації молекули адгезії, подібної до ракового ембріонального антигену (CEACAM1) на епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Це призводить до гальмування активаційних сигналів, що одночасно передаються через TLR2. Як наслідок, відбувається гальмування утворення IL-8 та GM-CSF, - розчинних факторів, які регулюють розвиток, мобілізацію та активацію нейтрофілів та макрофагів у відповідь на розвиток інфекції у верхніх дихальних шляхах. Ентеропатогенні *E.coli* та *Salmonella* spp. також використовують подібний механізм. Такі патогенні бактерії, як *M. tuberculosis*, *M. leprae* та *H. pylori* використовують механізм зв'язування TLR з поверхневим лектиновим рецептором С-типу DC-SIGN (CD209), що призводить до утворення та секреції протизапального цитокіну IL-10.

B. burgdorferi також використовує механізм одночасного залучення рецепторів TLR2 та DC-SIGN. З DC-SIGN взаємодіє білок Salp15, що походить зі слини кліща (*Ixodes scapularis*), який є вектором для перенесення бактерії в організм основного хазяїна - людини. Ініційовані через залучення двох рецепторів сигнальні каскади призводять до синтезу і секреції протизапального цитокіна IL-10.

Іншою важливою особливістю відповіді на бактеріальні патогени є розпізнавання пептидогліканів вродженими рецепторами NOD1 і NOD2. Це внутрішньоклітинні білки, призначені для проникнення в цитоплазму клітини-хазяїна і виявлення бактерій за межами фагосоми. Взаємодія NOD з бактеріальним лігандом запускає сигнальні шляхи і приводить до активації транскрипційного фактора NF-κB, що індукує продукцію цитокінів для запальної відповіді. Бактеріальні патогени мають різноманітні шляхи, які не тільки перешкоджають розпізнаванню рецепторами NOD, але й ухиляються від подальшої обробки та презентації пептидоглікану, що ускладнює адаптивну відповідь. Наприклад, *Listeria monocytogenes* використовує механізм ухилення, щоб вільно пересуватися і розмножуватися в цитоплазмі макрофагів та інших клітин хазяїна. Ймовірно, наведені вище механізми ухилення патогенів можуть бути розцінені як еволюційно закріплені фактори патогенності [9].

Особливий механізм перехресної взаємодії рецепторів PRR залучає умовно-патогенна бактерія пародонту *P. gingivalis*. Збудник може розщеплювати або індукувати перехресні зв'язки в рецепторах імунних клітин або пригнічувати вивільнення цитокінів, використовує ряд факторів патогенності для уникнення імунного нагляду і забезпечення тривалої персистенції в орга-

нізмі хазяїна [14-16]. Цей мікроорганізм також причетний до розвитку таких системних запальних процесів як ревматоїдний артрит та атеросклероз. *P. gingivalis* залучає і індукує асоціацію трьох рецепторів TLR2, CXCR4 та C5aR на поверхні макрофагів. Фімбрії бактерій взаємодіють з рецепторами CXCR4 та TLR2. Ліпопротеїни бактерій також взаємодіють з TLR2, а C5a утворюється за рахунок дії власного ферменту бактерій з активністю C5a-конвертази. Ініційовані сигнальні каскади призводять до значного підвищення у клітинах-мішенях циклічного аденозинмонофосфату (сАМР) та активації протеїнкінази А і подальшого гальмування знищення бактерій за участю індукцйбельної NO-синтетази (iNOS). Отже перехресне зв'язування бактеріями кількох поверхневих рецепторів на поверхні клітин організму хазяїна може значно змінювати біохімічний контекст сигналізації, індукованої цими рецепторами окремо. Стратегія маніпуляції сигнальними каскадами від PRR є успішним підходом бактерій щодо пригнічення протибактеріальних імунних реакцій.

Так, одночасно з залученням рецепторів TLR, вони можуть взаємодіяти з інгібіторними рецепторами, які містять інгібіторні ITIM-послідовності (наприклад, PIR-B, Siglec-5, Siglec-9). Крім того, патогенні мікроорганізми можуть спрямовувати розвиток імунної відповіді за іншим ефекторним шляхом, наприклад, сприяти утворенню Th2, коли найбільш ефективними для видалення даного патогену є Th1.

Фагоцити мають вирішальне значення для захисту господаря від бактеріальних збудників. Як вперше продемонстрував І.І.Мечніков, нейтрофіли та мононуклеарні фагоцити поділяють здатність поглинати, вбивати та перетравлювати мікробних загарбників.

Як правило, нейтрофіли фокусуються на позаклітинних, а мононуклеарні фагоцити на внутрішньоклітинних збудниках. Позаклітинні збудники часто перешкоджають фагоцитозу та вбивають фагоцити, тоді як внутрішньоклітинні бактерії часто допускають їх поглинання, а потім блокують внутрішньоклітинне вбивство. «Професійні» внутрішньоклітинні патогени:

M. tuberculosis, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila* і *Coxiella burnetii* Нейтрофіли є важливим компонентом вродженої імунної системи та забезпечують передову лінію захисту від бактеріальної інфекції. Хоча більшість бактерій легко вбиваються нейтрофілами, деякі бактеріальні патогени здатні обійти руйнування цими лейкоцитами хазяїна. Здатність бактеріальних патогенів уникати знищення нейтрофілами часто пов'язана з багатьма рисами та характеристиками, включаючи вироблення молекул вірулентності. Ці молекули різноманітні за своїм складом і функціями і в сукупності змінюють або пригнічують залучення нейтрофілів, фагоцитоз, бактерицидну активність і апоптоз (табл.).

Таблиця.

Бактерії та пов'язані з ними молекули імунного ухилення

Процеси блокування і націлення	Бактерія	Молекули, що беруть участь
Фагоцитоз	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Yersinia spp</i>	M protein, Mac capsular polysaccharide YopE, YopH
Рекрутмент	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Shigella flexneri</i>	CHIPS, FLIPr, SSL3, SEIX ScpA, ScpC, Sse, ZmpC BopN OspF
Дія антимікробних пептидів	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Ауреолізін SpeB
Функція антитіл	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	SpA, Sbi SpeB, IdeS
Активація і/або комплектування NADPH оксидази	<i>Francisella tularensis</i> <i>Yersinia spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	FevR YopE, YopH ExoS
Апоптоз /лізис клітин	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> <i>F. tularensis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Ats-1 Ліпопротеїди Піоціанін стрептолізін O/ стрептолізін S LukGH, PVL
Злиття лізосоми або гранули-фагосоми	<i>S. pyogenes</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	M білок YopE, YopH

В активованих нейтрофілах мембранозв'язані НАДФН-залежні оксидази виробляють високий рівень супероксиду. *Anaplasma phagocytophilum* - один з небагатьох облігатних внутрішньоклітинних збудників із тропізмом щодо нейтрофілів, який частково завдячує своєму успіху здатності уникати NADPH-оксидазного вбивства. *A. phagocytophyllum* не викликає помітного збільшення внутрішньоклітинного АФК при поглинанні нейтрофілами. Показано, що він інгібує транс локацію флавоцитохрому b558 до фагосомної/вакуолярної мембрани. Внутрішньоклітинний патоген *F. tularensis* також елімінує флавоцитохром b558 з фагосом нейтрофілів і помітно пригнічує продукцію АФК [17]. Фактори вірулентності бактерій модулюють імунний синапс, допомагаючи бактеріям уникати імунних механізмів клітин хазяїна [18].

Бактеріальні патогени використовують різноманітні стратегії, щоб уникнути знищення фагоцитуючими клітинами. Усередині клітини патогени

використовують такі тактики, як втеча з фагосоми, пригнічення злиття фагосоми з лізосоною або виживання у фаголізосомах. Після фагоцитозу внутрішньоклітинні бактерії можуть вибирати між трьома різними стратегіями для запобігання внутрішньоклітинної загибелі: (а) *Shigella* spp. і *L. monocytogenes* виділяють мембранолітичні лізини, які руйнують мембрану фагосоми, і тому поглинені бактерії вивільняються в цитоплазму фагоцитуючої клітини; (б) *Salmonella* spp. і *L. pneumophila* використовують системи секреції типу III і IV, відповідно, для введення ефекторних білків, які запобігають злиттю фагосоми з лізосоною; і (в) незвичайні компоненти клітинної стінки *M. tuberculosis* захищають її від внутрішньоклітинної загибелі [4, 18]. *M. tuberculosis* запобігає закисленню фагосом. Патогени модулюють запальні реакції; деякі активують шляхи (наприклад, шигели та сальмонели індукують активацію каспази-1), тоді як інші пригнічують запалення (наприклад, ієрсинії) [19-21]. Деякі патогени, такі як *C. neoformans*, *L. monocytogenes* або *M. tuberculosis*, можуть не лише протистояти всім мікробним ефекторам всередині фаголізосоми, але й повністю вийти з неї. Вийшовши з фагосоми, ці мікроорганізми можуть у цитоплазмі подорожувати до інших клітинних ділянок і, зрештою, покинути клітину-хазяїна [21]. Дослідження показали, що *P. gingivalis* має здатність виживати всередині фагоцита та ефективно виходити з нього [22].

Відомі механізми фазових та антигенних варіацій, які використовують бактеріальні патогени для ухилення від імунної відповіді. В основі фазових та антигенних варіацій лежать генетичні та епігенетичні механізми: конверсії генів, точкові мутації, реаранжування ДНК та регуляція транскрипції, відповідно. Фазові варіації було вперше виявлено на рівні морфологічних властивостей колоній бактерій. Такі зміни морфології колоній зумовлені фазовими варіаціями експресії певних поверхневих структур бактерій (клітинної стінки чи капсули). Було показано, що *S. pneumoniae* може формувати колонії двох типів з різним рівнем вірулентності.

Молекулярні механізми, що використовуються бактеріальними патогенами для зміни антигенів, різноманітні. Ці механізми включають: наявність декількох, але різних копій молекули, кожна з яких знаходиться під незалежним перемикачем вмикання/вимикання; наявність одного локусу експресії плюс багато мовчазних копій гена, і постійна зміна того, який ген експресується; наявність високо варіабельної ділянки в молекулі, яка постійно змінюється. Види нейсерій є, мабуть, найкращими бактеріальними моделями антигенної варіабельності, що використовують всі ці три концепції. На зовнішній мембрані гонококів розташовано 10-11 відмінних антигенів, названих Ора-білками. У період інфекції безліч Ора-білків експресуються в численних комбінаціях. Зміни в амінокислотній послідовності білка пілей - піліну відбуваються шляхом частих генетичних рекомбінацій різних алелей. *N. meningitidis* також змінює структуру ліпоолігосахаридів (LOS, подібно до LPS) за механізмом фазової варіації [4, 19].

Патогенні бактерії мають дивовижну здатність використовувати метаболізм для маніпулювання імунними реакціями та сприяння патогенезу. Метаболічні зміни можуть відображати фізіологічну адаптацію патогена, яка також може модулювати імунну відповідь і сприяти виживанню бактерій [23, 26]. Метаболічні адаптації бактерій часто зумовлені горизонтальним перенесенням генів, що покращує мікробне сприйняття сигналів навколишнього середовища і сприяє посиленню регуляції метаболічних шляхів, особливо в мінливих умовах [23]. Цей еволюційний процес дозволив деяким бактеріальним патогенам розвинути ширший репертуар механізмів отримання життєво важливих поживних речовин, таких як перехідні метали, глюкоза, вільні пептиди та ліпоєва кислота, порівняно з непатогенними бактеріями [23]. Крім того, деякі бактеріальні патогени володіють чудовими механізмами виявлення та реагування на рівень кисню в організмі хазяїна, перемикаючись між диханням та ферментацією за необхідності [23, 25]. Таким чином, багато бактеріальних патогенів мають гнучкий метаболізм, який допомагає долати обмеження поживних речовин в організмі людини та уникати імунного захисту [23-26].

Висновки

Таким чином, взаємодія між патогенами та організмом людини характеризується використанням низки ефективних механізмів впливу на імунну відповідь. Бактеріальні патогени надзвичайно різноманітні, закріплюються в різних нішах людського організму і використовують складні стратегії виживання та розмноження. Механізми взаємодії патогенних бактерій з вродженою імунною системою базуються на таких стратегіях, як: ухилення, обхід, порушення, пригнічення, інактивація, блокада, регуляція, мімікрія та активація, маніпуляція.

Виявлено раніше невідомі інвазивні фактори, які вказують на те, що бактеріальні патогени не тільки уникають розпізнавання імунною системою, але й сприяють виживанню в клітинах вродженої імунної системи. Так, для виживання і реплікації в клітинах хазяїна патогенез апобігають фагоцитозу і внутрішньоклітинному кілінгу, пригнічують або посилюють запальні реакції, активують інгібіторні рецептори, пригнічують респіраторний вибух, перешкоджають проведенню клітинних сигналів до ядра і впливають на апоптоз і аутофагію. Успішно пригнічують процесинг і презентацію антигенів та використовують метаболізм для маніпулювання імунними реакціями.

Постійна агресія факторів вірулентності патогенів «тренує» імунну систему і сприяє її подальшому вдосконаленню. Важливо, що дії патогенів можуть служити чудовим інструментом для більш детального дослідження функцій імунної системи і дозволяють створювати на цій основі принципово нові підходи до профілактики і лікування широко поширених захворювань.

Отже, вивчення взаємин між імунною системою і патогенними мікроорганізмами розширює наші уявлення про фактори вірулентності і можуть бути використані з метою оптимального впливу на них.

Література

1. Thakur, A., Mikkelsen, H., Jungersen, G. Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies // *J Immunol Res.* 2019 Apr 14;2019:1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.
2. Ali, M, Abdallah, M.S, Jere, S.A. Bacterial strategy of invading host immune system: A review. // *Clin Res Immunol* 2019;2(1):1-7. <https://asclepiusopen.com/clinical-research-in-immunology/volume-2-issue-1/2.pdf>.
3. Medzhitov, R. Innate immunity / R. Medzhitov, C. Jr. Janeway // *N Engl J Med.* 2000; Aug 3;343:338-44. doi: 10.1056/NEJM200008033430506.
4. Mezgebu, E. Immune Evasion Mechanism of Bacteria / E. Mezgebu // *J Immun Res.* 2023; 9(1): 1048. DOI : <https://doi.org/10.26420/jimmunres.2023.1048>.
5. Schmid-Hempel, P. Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for 'macroscopic phenomena' such as virulence / P. Schmid-Hempel // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Jan 12;364(1513):85-98. doi: 10.1098/rstb.2008.0157.
6. Kennedy, N. W. Mechanisms of bacterial immunity, protection, and survival during interbacterial warfare / N. W. Kennedy, Comstock.E. L. // *Cell Host Microb* – 2024. Jun 12; 32(6): 794-803. doi: 10.1016/j.chom.2024.05.006.
7. Rana, V. S., Kitsou, C., Dumler, J. S., Pal, U. Immune evasion strategies of major tick-transmitted bacterial pathogens.// *Trends Microbiol.* 2023 Jan;31,62–75. doi: 10.1016/j.tim.2022.08.002.
8. Finlay, B. B. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens / B. B. Finlay, G. McFadden // *Cell.* 2006 Feb 24;124(4):767–782. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034.
9. Soni, J., Sinha, S., Pandey R. Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes // *Front. Microbiol.*, 2024 Feb 20;15:1370818. doi: 10.3389/fmicb.2024.1370818.
10. Fierer, J., Looney, D., Pechère, J.-C. Nature and Pathogenicity of Micro-organisms. // *Infectious Diseases (Fourth Edition)*, 2016 Aug 12;4–25.e1. doi: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00002-2
11. McAdow, M., Missiakas, D. M., Schneewind, O. Staphylococcus aureus Secretes Coagulase and von Willebrand Factor Binding Protein to Modify the Coagulation Cascade and Establish Host Infections // *J Innate Immun.* 2012 Jan 3;4(2):141–148. doi: 10.1159/000333447.
12. Alexander-Floyd J, Bass A.R., Harberts E.M., Grubaugh D., Buxbaum J.D., Brodsky I.E. [et al.] Lipid A Variants Activate Human TLR4 and the Noncanonical Inflammasome Differently and Require the Core Oligosaccharide for Inflammasome Activation // *Infect Immun.* 2022 Aug 18;90(8):e0020822. doi: 10.1128/iai.00208-22.
13. Matsuura, M. Structural Modifications of Bacterial Lipopolysaccharide that Facilitate Gram-Negative Bacteria Evasion of Host Innate Immunity / M. Matsuura // *Front Immunol.* 2013 May 24;4:109. doi: 10.3389/fimmu.2013.00109
14. Olsen, I, Taubman, M.A., Singhrao S.K. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease // *J Oral Microbiol.* 2016;8: 33029. DOI: 10.3402/jom.v8.33029
15. Hajishengallis, G. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity / G. Hajishengallis, J. D. Lambris. // *Nature Reviews Immunology*, 2011, Mar;11(3):187-200. doi: 10.1038/nri2918.
16. Hajishengallis, G, Porphyromonas gingivalis: immune subversion activities and role in periodontal dysbiosis / G. Hajishengallis, P.I. Diaz // *Curr Oral Health Rep.* 2020;7(1):12–21. doi: 10.1007/s40496-020-00249-3
17. Kobayashi, S. D., Malachowa, N., DeLeo, F. R. Neutrophils and Bacterial Immune Evasion // *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):432-441. doi: 10.1159/000487756.

- 18..Capitani, N. The immunological synapse: an emerging target for immune evasion by bacterial pathogens / N.Capitani, C. T. Baldari // *Front. Immunol.* 2022 Jul 13;13:943344. doi: 10.3389/fimmu.2022.943344.
19. Finlay, B. B. Review anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens / B. B. Finlay, G. Mcfadden // *Cell.* 2006;124;767-782. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034.
20. Sarantis, H. Subversion of phagocytosis for pathogen survival / H. Sarantis, S. Grinstein // *Cell Host Microbe.* 2012 12(4) 419–431. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.001.
21. Uribe-Querol, E. Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens / E. Uribe-Querol, C.Rosales //: *Front Immunol.* 2017 Oct 24;8:1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368. .
- 22.Werheim, E.R., Senior, K.G., Shaffer, C.A., Cuadra, G.A. Oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* can escape phagocytosis of mammalian macrophages // *Microorganisms.* 2020;8(9). doi: 10.3390/microorganisms8091432.
23. Pandey, S, Shukla, N, Singh, S.S., Tripathi, D., Tripathi, T., Kant, S. Bacterial metabolic fitness during pathogenesis in Microbial Versatility in Varied Environments. 2020 Chapter First Online: 10 April 2020. P. 199–217. doi:10.1007/978-981-15-3028-9_12.
24. Howden B.P., Giulieri S.G., Wong Fok Lung T., Baines S.L., Sharkey L.K., Lee J.Y.H. [et al.] *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation // *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6): 380–95. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y.
25. Stephens A.C. (2022) Recent developments in our understanding of the physiology and nitric oxide-resistance of *Staphylococcus aureus* / A.C. Stephens, A.R. Richardson // *Adv Microb Physiol.* 2022;81:111–135. doi: 10.1016/bs.ampbs.2022.06.003.
26. Acosta I.C. The Intersection between Bacterial Metabolism and Innate Immunity / I.C. Acosta, F.Alonzo // *J Innate Immun.* 2023; 15(1):782–803. doi: 10.1159/000534872.

References:

1. Thakur, A., Mikkelsen, H., Jungersen, G. (2019) Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies // *J Immunol Res.* 2019 Apr 14:2019:1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.
2. Ali, M, Abdallah, M.S, Jere, S.A. (2019) Bacterial strategy of invading host immune system: A review. // *Clin Res Immunol* 2019;2(1):1-7. <https://asclepiusopen.com/clinical-research-in-immunology/volume-2-issue-1/2.pdf>.
3. Medzhitov, R. (2000) Innate immunity / R. Medzhitov, C. Jr. Janeway // *N Engl J Med.* 2000; Aug 3;343:338-44. doi: 10.1056/NEJM200008033430506.
4. Mezgebu, E. (2023) Immune Evasion Mechanism of Bacteria / E. Mezgebu // *J Immun Res.* 2023; 9(1): 1048. DOI : <https://doi.org/10.26420/jimmunres.2023.1048>.
5. Schmid-Hempel, P. (2008) Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for 'macroscopic phenomena' such as virulence / P. Schmid-Hempel // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Jan 12;364(1513):85-98. doi: 10.1098/rstb.2008.0157.
6. Kennedy, N. W. (2024) Mechanisms of bacterial immunity, protection, and survival during interbacterial warfare / N. W. Kennedy, Comstock.E. L. // *Cell Host Microb* – 2024. Jun 12; 32(6): 794-803. doi: 10.1016/j.chom.2024.05.006.
7. Rana, V. S., Kitsou, C., Dumler, J. S., Pal, U. (2023) Immune evasion strategies of major tick-transmitted bacterial pathogens.// *Trends Microbiol.* 2023 Jan;31,62–75. doi: 10.1016/j.tim.2022.08.002.
8. Finlay, B. B. (2006). Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens / B. B.Finlay, G. McFadden // *Cell.* 2006 Feb 24;124(4):767–782. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034.
9. Soni, J., Sinha, S., Pandey R. (2024) Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes // *Front. Microbiol.* 2024 Feb 20;15:1370818. doi: 10.3389/fmicb.2024.1370818.

10. Fierer, J., Looney, D., Pechère, J.-C. (2016) Nature and Pathogenicity of Microorganisms. // *Infectious Diseases* (Fourth Edition), 2016 Aug 12;4–25.e1. doi: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00002-2
11. McAdow, M., Missiakas, D. M., Schneewind, O. (2012) Staphylococcus aureus Secretes Coagulase and von Willebrand Factor Binding Protein to Modify the Coagulation Cascade and Establish Host Infections // *J Innate Immun.* 2012 Jan 3;4(2):141–148. doi: 10.1159/000333447.
12. Alexander-Floyd J, Bass A.R., Harberts E.M., Grubaugh D., Buxbaum J.D., Brodsky I.E. [et al.] (2022) Lipid A Variants Activate Human TLR4 and the Noncanonical Inflammasome Differently and Require the Core Oligosaccharide for Inflammasome Activation // *Infect Immun.* 2022 Aug 18;90(8):e0020822. doi: 10.1128/iai.00208-22.
13. Matsuura, M. (2013) Structural Modifications of Bacterial Lipopolysaccharide that Facilitate Gram-Negative Bacteria Evasion of Host Innate Immunity / M. Matsuura // *Front Immunol.* 2013 May 24;4:109. doi: 10.3389/fimmu.2013.00109
14. Olsen, I, Taubman, M.A., Singhrao S.K. (2016) Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease // *J Oral Microbiol.* 2016;8:33029. DOI: 10.3402/jom.v8.33029
15. Hajishengallis, G. (2011) Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity / G. Hajishengallis, J. D. Lambris. // *Nature Reviews Immunology*, 2011, Mar;11(3):187-200. doi: 10.1038/nri2918.
16. Hajishengallis, G, (2020) Porphyromonas gingivalis: immune subversion activities and role in periodontal dysbiosis / G. Hajishengallis, P.I. Diaz // *Curr Oral Health Rep.* 2020;7(1):12–21. DOI: 10.1007/s40496-020-00249-3
17. Kobayashi, S. D., Malachowa, N., DeLeo, F. R. (2018) Neutrophils and Bacterial Immune Evasion // *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):432-441. doi: 10.1159/000487756.
18. Capitani, N. (2022). The immunological synapse: an emerging target for immune evasion by bacterial pathogens / N.Capitani, C. T. Baldari // *Front. Immunol.* 2022 Jul 13;13:943344. doi: 10.3389/fimmu.2022.943344.
19. Finlay, B. B. (2006) Review anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens / B. B. Finlay, G. Mcfadden // *Cell.* 2006;124;767-782. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034.
20. Sarantis, H. (2012). Subversion of phagocytosis for pathogen survival / H. Sarantis, S. Grinstein // *Cell Host Microbe.* 2012 12(4) 419–431. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.001.
21. Uribe-Querol, E. (2017) Control of Phagocytosis by Microbial Pathogens / E. Uribe-Querol, C.Rosales // *Front Immunol.* 2017 Oct 24;8:1368. doi: 10.3389/fimmu.2017.01368. .
22. Werheim, E.R., Senior, K.G., Shaffer, C.A., Cuadra, G.A. (2020) Oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* can escape phagocytosis of mammalian macrophages // *Microorganisms.* 2020;8(9). doi: 10.3390/microorganisms8091432.
23. Pandey, S, Shukla, N, Singh, S.S., Tripathi, D., Tripathi, T., Kant, S. Bacterial metabolic fitness during pathogenesis in Microbial Versatility in Varied Environments. 2020 Chapter First Online: 10 April 2020. P. 199–217. doi:10.1007/978-981-15-3028-9_12.
24. Howden B.P., Giulieri S.G., Wong Fok Lung T., Baines S.L., Sharkey L.K., Lee J.Y.H. [et al.] (2023) Staphylococcus aureus host interactions and adaptation // *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6):380–95. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y.
25. Stephens A.C. (2022) Recent developments in our understanding of the physiology and nitric oxide-resistance of Staphylococcus aureus / A.C. Stephens, A.R. Richardson // *Adv Microb Physiol.* 2022;81:111–135. doi: 10.1016/bs.ampbs.2022.06.003.
26. Acosta I.C. (2023) The Intersection between Bacterial Metabolism and Innate Immunity / I.C. Acosta, F.Alonzo // *J Innate Immun.* 2023; 15(1):782–803. doi: 10.1159/000534872.