

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ TOXOPLASMA GONDII ДО ПАРАЗИТИЧНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ

Шевчук Тетяна Ігорівна,

к.мед.н., доцент

Семененко Катерина Святославівна,

студент

Вінницький національний медичний університет

імені М. І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

shevchukti77@gmail.com

katerynasemenenko7@gmail.com

Вступ. Актуальність даної проблеми обумовлена високим рівнем зараження населення, від 30 до 90 % випадків. Особливістю даної інвазії є переважно (у 99 %) безсимптомний перебіг у імунокомпетентних осіб і перехід у хронічний запальний процес у 95-98 % первинно інфікованих людей. Токсоплазмоз варто розглядати у таких аспектах: токсоплазмоз як інвазивне захворювання дорослих і дітей, токсоплазмоз як опортуністична інвазія у людей з вродженим і набутим імунодефіцитом, токсоплазмоз у вагітних жінок, плодів і новонароджених, токсоплазмоз і трансплантація органів [2]. Останнім часом зацікавленість науковців токсоплазмозом зросла у зв'язку з розвитком трансплантології. При трансплантації донорських органів, заражених токсоплазмою, на тлі імуносупресивної терапії захворювання розвивається швидко і часто у генералізованих формах. Найбільш частими клінічними проявами інвазії при трансплантації є токсоплазмозний енцефаліт, міокардит, пневмонія, хоріоретиніт і дисемінований токсоплазмоз [1]. Незважаючи на високий рівень зараженості людей, інвазія *T. gondii* є умовно-патогенною у осіб з нормальним імунітетом і, навпаки, у осіб з імунодефіцитом (хворі на СНІД, пацієнти на хіміотерапії, пацієнти після трансплантації) збудник може спричинити важкий перебіг і навіть смерть. Тобто перебіг набутої

токсоплазмозної інвазії варіює від безсимптомної до клінічно вираженої залежно від штаму паразита і імунного статусу хазяїна. Натомість вроджений токсоплазмоз може призвести до вроджених вад розвитку і загибелі плода.

Мета дослідження. Вивчення морфофункціональних механізмів адаптації токсоплазми до паразитичного способу життя з метою удосконалення існуючих і розробки нових хіміотерапевтичних та імунологічних засобів лікування і профілактики токсоплазмозу.

Матеріали і методи. Аналіз літератури здійснено в наукометричних базах Google Scholar, MedLine, Web of Science, Scopus за 2015-2021 роки.

Результати і обговорення. Збудник токсоплазмозу – *Toxoplasma gondii* належить до типу Споровиків, класу Кокцидієподібних, ряду Кокцидій, роду Токсоплазм. Ці найпростіші є досить високоспеціалізованими паразитами, і в зв'язку з внутрішньоклітинною локалізацією в них виявляються ознаки глибокої дегенерації: зникають органели руху і травлення, форма тіла непостійна, поглинання поживних речовин здійснюється всією поверхнею тіла. Впродовж еволюції у токсоплазм сформувались певні морфофункціональні адаптації, які допомагають паразиту проникати в організм хазяїна і здійснювати міграцію в різні органи і тканини. Цикл розвитку складний, з чергуванням стадій множинного поділу (шизогонії), гаметогонії, статевого розмноження і спорогонії. Частина життєвого циклу проходить в організмі основного хазяїна, а частина – в організмі проміжного хазяїна. Крім того в деяких випадках можливе зараження одного проміжного хазяїна від іншого, оминаючи основного. Паразит адаптувався до людини не лише як до біологічної, а як і до соціальної істоти, використовуючи такі фактори передачі, як хірургічний, лабораторний інструментарій і різні медичні маніпуляції (трансплантація органів, переливання крові). В результаті тривалого контакту з імунною системою хазяїна паразит набув спеціальних адаптацій уникнення дії імунітету: локалізація внутрішньо-тканинно і внутрішньо-клітинно, в тому числі і в імунокомпететних клітинах, а також постійна зміна антигенного складу клітинної поверхні паразита, що захищає його від гуморальних факторів

імунітету. Токсоплазми паразитують не лише у людини, а й у великої кількості інших тварин (рептилій, птахів, гризунів, ссавців), домашніх і диких, що сприяє підтриманню природних і антропогенних вогнищ захворювання та ускладненню профілактики.

Морфологічно токсоплазми можуть перебувати в стадії ооцисти, тахізоїтів і бразизоїтів. Ооцисти утворюються в наслідок злиття зрілих гамет в епітелії тонкої кишки ссавців родини котячих (які є основним хазяїном паразита) і з фекаліями виділяються в навколишнє середовище, де можуть тривало (до п'яти років) зберігати інвазивну здатність.

Тахізоїти – це вегетативні форми, які швидко розмножуються (швидкість поділу при первинному зараженні в гострий період може складати кожні 3-5 год) безстатевим шляхом (шизогонія) в клітинах проміжного хазяїна. Розміри тахізоїтів складають 2-4x4-7 мкм, мають форму півмісяця, на загостреному передньому кінці знаходиться спеціальний апікальний комплекс (коноїд і ропртії), який забезпечує прикріплення паразита до клітинної мембрани, розчинення її протеолітичними ферментами і проникнення збудника в середину клітини; у центрі тіла знаходиться ядро, яке забарвлюється у фіолетовий колір за методом Романовського-Гімзе.

При появі антитіл в сироватці крові хазяїна темпи розмноження сповільнюються до 10-15 год і в результаті утворюються бразизоїти, які мають більш подовжену форму тіла, в задньому кінці якого знаходиться ядро та інші органи. При активації імунітету бразизоїти скупчуються і утворюють справжні цисти, покриті щільною оболонкою, в складі якої є імунокомпетентні клітини організму хазяїна. Оболонка цист містить лектини (N-ацетилглюкозамін, N-ацетилгалактоземін), що дозволяє вижити паразиту і захищає від імунної системи хазяїна. Розмір цист складає 50-200 мкм, вони містять 5-10 тисяч паразитів. Цисти можуть тривалий час знаходитися в тканинах хазяїна і в подальшому звапнюватися.

Статеве розмноження токсоплазм відбувається в організмі остаточного хазяїна – тварин сімейства котячих. В синантропних осередках основним

джерелом інвазії є кішки, які в свою чергу заражаються при поїданні заражених гризунів, птахів або інвазованого м'яса хворих тварин. В епітеліальних клітинах травного тракту кішки спочатку проходить множинний поділ з утворенням мерозоїтів, частина з яких перетворюються в чоловічі і жіночі гаметоцити, вони дозрівають і називаються гаметами. Гамети зливаються з утворенням ооцисти, оточеної щільною оболонкою. Деяка частина мерозоїтів гематогенно або лімфогенно проникають у внутрішні органи кішки, де розмножуються нестатево, тобто кішка є одночасно остаточним і проміжним хазяїном.

Ооцисти виділяються з фекаліями кішки у навколишнє середовище, де через 1-5 днів відбувається спорогонія з утворенням восьми спорозоїтів. Ооцисти потрапляють в ґрунт, воду, рослини, предмети побуту, їжу, руки; через ці фактори передачі можуть заражатися проміжні хазяї, в організмі яких в кишечнику з ооцисти вивільняються спорозоїти, проходять через стінку кишки, гематогенно мігрують і поглинаються макрофагами. Але особливістю є незавершений фагоцитоз, при якому паразит не гине і поширюється по лімфатичній системі разом з макрофагами. В цитоплазмі макрофагів проходить нестатеве розмноження (шизогонія), в наслідок якого утворюються багато вегетативних форм паразита; вони руйнують оболонку макрофага і інвазують клітини печінки, легень, селезінки, лімфатичних вузлів, міокарда, нервової системи, очей, скелетних м'язів, в яких також відбувається нестатеве розмноження токсоплазм. Паразит за допомогою спеціальних органел проникає в клітини хазяїна шляхом фагоцитозу з утворенням паразитоформної вакуолі з паразитом, але збудник здатний змінювати структуру паразитарної вакуолі таким чином, що лізосоми клітин хазяїна втрачають здатність зливатися з вакуолею паразита і перетравлювати його [5].

T. gondii здатна проникати в будь-які клітини будь-якого теплокровного хазяїна, але така здатність зберігається лише щодо проміжного хазяїна, тоді як остаточним хазяїном є виключно ссавці родини котячих. Це можна пояснити тим, що тахізоїти, які швидко діляться в організмі проміжного хазяїна, здатні

синтезувати більш широкий спектр білків які допомагають інвазувати клітини; натомість мерозоїти, які розмножуються в епітелії тонкої кишки котячих, утворюють менше апікальних білків і тому мають тропність лише до клітин кішки [4].

Токсоплазмоз поширений повсюдно у всіх кліматогеографічних зонах з переважанням в країнах з теплим кліматом. Існують природні і синантропні осередки захворювання. В природних осередках цикл розвитку збудника відбувається між кінцевим хазяїном, яким є дикі представники сімейства котячих, і проміжним хазяїном – багаточисленними ссавцями і птахами. В синантропних вогнищах циркуляція паразита проходить за участю кішок як остаточних хазяїв і домашніх тварин – свині, вівці, кролики, кури, які є проміжними хазяїнами. Людина є також проміжним хазяїном, в організмі якого відбувається нестатеве розмноження паразита.

Тобто для людини основними джерелами токсоплазмозу є домашні тварини: кішки, які можуть поширювати ооцисти у навколишньому середовищі, а також сільськогосподарські тварини, в м'ясі і молоці яких можуть знаходитися тахі- або брадизоїти.

Зараження людини частіше відбувається аліментарним шляхом з немитими овочами, фруктами, при споживанні сирих або напівсирих м'ясних продуктів, некип'яченого молока; рідше через пошкоджену шкіру при розробці м'яса заражених тварин, при роботі з лабораторним інструментарієм, а також трансплацентарно.

Імунну відповідь при токсоплазмозі забезпечують моноцити нейтрофіли, дендритні клітини, які відповідають за синтез інтерлейкіна-12, який в свою чергу стимулює Т-клітини до вироблення цитокіна гама-інтерферону, він запускає ряд внутрішньо-клітинних механізмів знищення паразита і пригнічення його реплікації. Також має значення здатність організму виявляти патогени паразита, для цього на поверхні мембрани клітин хазяїна знаходяться спеціальні імунні рецептори (Toll-подібні, Nod-подібні), які сприймають збудника [3].

T. gondii є зручною моделлю для вивчення взаємодії паразита і хазяїна. Сам паразит добре вивчений в генетичному аспекті, що дозволяє розробляти методи лікування і профілактики токсоплазмозу. Так, на сьогодні ведуться дослідження в напрямку створення вакцини проти токсоплазмозу. Вченими створена рекомбінантна ДНК-вакцина на основі токсоплазмозного антигену ROP1, спеціального білка, який входить до складу апікального комплексу проникнення збудника в клітини хазяїна. За результатами досліджень встановлено, що вакциновані миші виживали за рахунок активізації гуморального і клітинного імунітету, опосередкованого CD4, CD8 клітинами шляхом синтезу цитокінів, особливо гама-інтерферону. Тобто вакцинація здатна захистити від летального наслідку мишей, які були заражені вірулентним штамом тахізоїтів. Це говорить про перспективу використання антигену ROP1 як потенційного кандидата для розробки вакцини проти токсоплазмозу [6].

Гама-інтерферон активує більше 100 генів в клітинах хазяїна, продукти яких приймають участь в імунній відповіді на антигени збудника. Доведено, що токсоплазма здатна маніпулювати імунітетом хазяїна шляхом контролю транскрипції генів хазяїна і порушувати регуляцію сигнальних шляхів, модулюючи клітинну адгезію, міграцію, секрецію імунорегуляторних цитокінів, апоптоз. Ці реакції регулюються білками, які секретуються апікальними секреторними органелами. Хоча загибель клітин може нашкодити організму хазяїна, все таки апоптоз є важливим засобом елімінації внутрішньо-клітинних патогенів. Але паразит має здатність блокувати внутрішньо- та позаклітинні шляхи апоптозу клітин, в які проник збудник. Це допомагає *T. gondii* зберегти свою внутрішньо-клітинну локалізацію, розмножуватися і уникнути елімінації гуморальним імунітетом [7].

Висновки. Токсоплазмоз є важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлює подальші дослідження у напрямку вивчення біологічних особливостей паразита. Це в свою чергу дозволить удосконалити методи

діагностики захворювання, розробити ефективні засоби лікування та профілактики.

Результати наукових досліджень свідчать, що нові хіміотерапевтичні та імуномодуючі засоби, а також вакцини є потенційно ефективними, але експериментальними.

Список літератури

1. Гончаров Д.Б., Габриэлян Н.И., Аббазова Е.В., Иевлева Е.С., Крупенио Т.В. Токсоплазмоз как протозойная оппортунистическая инвазия и его значение в трансплантологии. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(4):95-103. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-4-95-103>
2. Трякина И.П. Токсоплазмоз как сложная дифференциально-диагностическая проблема. Медицинский алфавит. 2018;1(10):55-59.
3. Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol.* 2012 Nov;34(6):793-813. doi: 10.1007/s00281-012-0339-3. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22955326; PMCID: PMC3498595.
4. Nicholas C.Smith, CibellyGoulart, Jenni A.Hayward, Andreas Kupz, Catherine M.Miller, Giel G.van Dooren. Control of human toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology.* Vol 51, Issues 2–3, February 2021, 95-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>
5. Sasai, M., Yamamoto, M. Innate. Adaptive, and cell-autonomous immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Exp Mol Med.* **51**, 1–10 (2019). <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0353-9>
6. Sonaimuthu Parthasarathy, Ching Xiao T., Fong Mun Y., Kalyanasundaram Ramaswamy, Lau Yee L. Induction of Protective Immunity against Toxoplasmosis in BALB/c Mice Vaccinated with *Toxoplasma gondii* Rhoptry-1. *Frontiers in Microbiology.* Vol.7. 2016. DOI=10.3389/fmicb.2016.00808
7. Tatiane S. Lima, Melissa B. Lodoen. Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by *Toxoplasma gondii*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 16 April 2019 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00103>.