



## ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42

### ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КОИНФЕКЦИИ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

И.П. Балмасова<sup>1,2</sup>, Е.С. Малова<sup>2</sup>, Р.И. Сепиашвили<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И.Евдокимова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Коинфекции в современном мире приобретают все большее медико-социальное значение не только в связи с их широкой распространенностью, но и потому, что до настоящего времени не сформировано надежного методологического подхода ни к их клинической оценке, ни к лечению и профилактике. В основе такого методологического подхода должно лежать знание о механизмах взаимодействия патогенных микроорганизмов друг с другом — прямых и/или опосредованных иммунной системой. Наиболее частыми патогенами при коинфицировании служат бактерии и вирусы, ассоциация которых не только способствует более тяжелому течению инфекционного процесса, но и значительно повышает частоту его осложнений и летальных исходов. В данном обзоре на примере респираторных инфекций, опухолевых процессов, ассоциантов вируса иммунодефицита человека рассматриваются формы взаимодействия патогенов при бактериально-вирусных коинфекциях, показывающие их высокое разнообразие. В числе механизмов взаимодействия коинфицирующих агентов особое внимание уделяется влиянию вирусов на токсинообразование бактерий, а бактерий — на инфекционность вирусов. Коинфицирующие микроорганизмы способствуют сочетанному преодолению ими эпителиального барьера, могут взаимовыгодно модифицировать функции клеток иммунной системы и способствовать ускользанию этих патогенов от иммунного ответа. Установлено, что экспрессия генов целого ряда онкогенных вирусов и ВИЧ регулируется эпигеномными изменениями, вызванными бактериями, что приводит к канцерогенному эффекту. Показано, что разнообразие бактериально-вирусных взаимодействий при коинфицировании не только вызывает необходимость новых подходов к их своевременному распознаванию и контролю, но и порождает новые биотехнологии и стратегии борьбы с коинфицированием, развитию которых во всем мире уделяется огромное внимание.

**Ключевые слова:** коинфекция, вирусно-бактериальные взаимодействия, респираторные инфекции, канцерогенез, ВИЧ-ассоциированные бактерии, лечение и профилактика коинфекций

*Ответственный за переписку:*

Балмасова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: iri.balm@mail.ru

Балмасова И.П. SPIN 8025-8611, ORCID 0000-0001-8194-2419

Малова Е.С. SPIN 8207-7835, ORCID 0000-0001-5710-3076

Сепиашвили Р.И. SPIN ORCID 0000-0001-6091-1381

#### 1. ПРОБЛЕМА КОИНФИЦИРОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Проблема коинфицирования в современном мире признается одной из наиболее актуальных, поскольку к настоящему времени этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты [1].

Среди коинфицирующих микроорганизмов и паразитов представлены все таксономические группы — вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Однако более чем в половине случаев коинфицирующим агентом служат бактерии (53,4%), а около трети коинфекций (34,7%) связаны с вирусами [1]. Отсюда особое клиническое

значение бактериально-вирусных ассоциаций, при этом очень важным аспектом проблемы являются формы взаимодействия коинфицирующих агентов между собой и с организмом человека.

Чаще всего коинфекции проявляются в форме суперинфекции, то есть инфекционного процесса, когда на фоне существующего заболевания, вызванного одним микроорганизмом, происходит заражение микроорганизмом другого вида или штамма [2].

К настоящему времени известно, что коинфицирующие патогены могут прямо взаимодействовать друг с другом, а могут и посредством иммунной системы организма-хозяина. По сравнению с моноинфекцией эти взаимодействия существенно сказываются на течении инфекционного процесса, степени его прогрессирования, возможности контролировать его развитие [3]. Поскольку процесс коинфицирования может влиять как на свойства патогенов, так и на состояние макроорганизма [1], требуются особые условия мониторинга в сочетании с дифференцированным подходом к таким инфекционным заболеваниям, но эта сторона вопроса изучена пока недостаточно [4, 5], а существующее состояние проблемы требует глубокого анализа.

## 2. РЕСПИРАТОРНЫЕ КОИНФЕКЦИИ С ПОЗИЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Взаимодействие вирусов и бактерий в коинфицированном организме наиболее наглядно можно продемонстрировать на примере респираторных возбудителей, колонизирующих респираторный тракт.

Коинфекция вирусом гриппа и *S. aureus* является одной из основных причин тяжелой гриппозной пневмонии, высоких показателей летальности. Это — широко известная модель бактериально-вирусной коинфекции [6].

Вирус гриппа усиливает колонизацию носоглотки *S. aureus*. С другой стороны, *S. aureus* способствует проявлению инфекционности и распространению вируса гриппа за пределы входных ворот. Дело в том, что в мембраноподобном конверте вируса гриппа в виде нескольких копий

присутствует тримерный гликопротеин — гемагглютинин, который отвечает за присоединение частиц вируса к сиаловой кислоте, содержащейся в рецепторах мерцательного столбчатого эпителия организма-хозяина. Как было установлено еще в 80-е годы прошедшего столетия, протеолитическое расщепление гемагглютинина является важной предпосылкой для проявления инфекционности вируса гриппа, распространения вируса по организму и связанной с этим его патогенностью, в то же время протеолитическое расщепление гемагглютинина требует серинпротеаз, которые как раз и продуцирует большинство штаммов *S. aureus* [7].

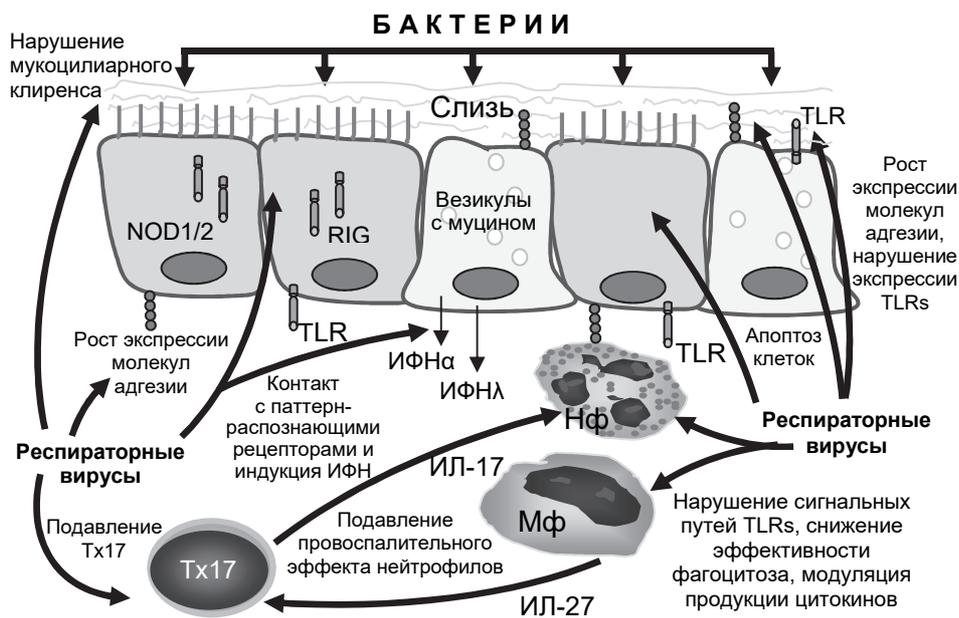
Коинфекция *S. aureus* и вируса гриппа может привести к тяжелым исходам болезни еще и по той причине, что вирус гриппа усиливает пагубные последствия стафилококковых энтеротоксинов В и токсина-1 токсического шока. Эти экзотоксины служат суперантигенами, которые неконтролируемым образом активируют Т-клетки и вызывают массовое системное высвобождение цитокинов. Одновременное нахождение в организме *S. aureus* и вируса гриппа вызывает токсинопосредованное освобождение фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и гамма-интерферона (ИФН  $\gamma$ ). Это приводит к лихорадке, сыпи, гипотонии, повреждению тканей и шоку. В патогенезе гриппозно-стафилококковой пневмонии имеет также значение продукция *S. aureus* токсина лейкоцидина, особенно в тех случаях, когда стафилококковая инфекция предшествует гриппу. В этой ситуации пневмония принимает некротизирующий характер, сопровождается внезапным началом, быстрым ухудшением симптомов, лейкопенией, кровоизлияниями, тяжелой дыхательной недостаточностью и высокой смертностью [8]. Установлено также, что грипп H1N1 при наличии бактериальной суперинфекции, вызванной *S. aureus*, сопровождается диссеминированной коагулопатией, приводящей к летальному исходу [9, 10].

Рост тяжести течения инфекционного процесса подтвержден для коинфицирования при гриппе и такими бактериями, как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [11, 12].

Рассматривая причины данного явления, целесообразно привести следующие сведения. Еще в пандемию гриппа А 1918 года при анализе биологического материала, полученного при биопсиях и некропсиях, более чем в 90% случаях удавалось подтвердить развитие бактериальной суперинфекции [13]. Позднее были получены доказательства того, что высокие уровни ИФН I типа, сопутствующие вирусной инфекции, могут ухудшать антибактериальный иммунный ответ [14]. В этих исследованиях эффекты ИФН I типа включали подавление Т-хелперов-17 (Th17), регулирующих воспалительный ответ и нейтрофильные реакции, подавление хемоаттрактантов нейтрофилов, сокращение продукции ИЛ-17 Т-клетками [15—17]. Последний эффект интерферона считают ИЛ-27-опосредованным [18]. В дополнение к блокаде Th17-ответа нарушается вовлечение в иммунный ответ моноцитов [19]. Показано также, что интерфероны I типа способствуют утрате контроля над микобактериями и развитию гриппозно-микобактериальной коинфекции [20], что может быть обусловлено в том числе нарастанием продукции ИЛ-27 и других

цитокинов мононуклеарными лейкоцитами с характерным для них подавлением иммунного ответа [21].

Многие из отмеченных закономерностей распространяются и на бактериально-вирусные коинфекции, вызванные не только вирусами гриппа, но и респираторными вирусами в целом. Эта проблема изучается многими исследователями, особенно у детей [22, 23]. При этом подчеркивается, что вирусные инфекции дыхательных инфекций встречаются очень часто, а их проявления варьируют от простой простуды до угрожающих жизни инфекционных заболеваний [24—26]. Человеческий организм, благодаря хорошо выраженным барьерным функциям слизистых оболочек дыхательных путей и иммунореактивности, обычно способен устранить респираторную вирусную инфекцию без осложнений. Однако в некоторых случаях вирусы ускользают от иммунных реакций, вызывая в ассоциации с бактериями тяжелое поражение дыхательной системы, чему в немалой степени способствует наличие у человека иммунопатологических состояний [27].



**Рис. 1.** Механизмы воздействия вирусов на барьерные ткани и иммунную систему дыхательных путей, способствующие колонизации бактерий /

**Fig. 1.** Mechanisms of viral action to barrier tissue and respiratory immune system to facilitate bacteria colonization

Что касается механизмов бактериально-вирусных взаимодействий в респираторном тракте, то они, прежде всего, включают преодоление патогенами эпителиального барьера (рис. 1).

Бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей продуцируют слизь, которая покрывает его толстым слоем, функционирующим как барьер на пути микроорганизмов, а реснички мерцательного эпителия, совершая движение, способствуют движению слизи и удалению микроорганизмов с поверхности слизистых оболочек [28]. Основным компонентом слизи является муцин, состоящий из гликопротеинов, обладающих противовоспалительными и антивирусными свойствами [29]. В состав слизи дыхательных путей входят иммуноглобулины (А, М, G, Е), ферменты (лизоцим, лактоферрин), что обеспечивает бактерицидный эффект [30].

Многие респираторные вирусы могут нарушать эти функции. Так, респираторно-синцитиальный вирус может повреждать мерцательные клетки, что приводит к цилиостазу и ухудшению мукоцилиарного клиренса. То же относится к заражению вирусом гриппа, ведущему к снижению скорости мукоцилиарного клиренса трахеи и распространению *S. pneumoniae* [31]. Имеет место нарушение синтеза лейкоцитами антимикробных пептидов (элафина и др.) путем негативного влияния на этот процесс, например, риновирусов, что также создает дополнительные условия для внедрения бактерий [32, 33].

Эпителий дыхательных путей не только функционирует как барьер, но также распознает микроорганизмы через, например, Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы и RIG-подобные рецепторы — геликазы [34]. Toll-подобные рецепторы являются некаталитическими мембран-ассоциированными рецепторами, распознающими паттерны практически всех микроорганизмов, внутриклеточные NOD1 и NOD2 отвечают на бактериальный пептидогликан, RIG-геликазы активируют врожденные иммунные ре-

акции через цитозольное зондирование вирусных и бактериальных компонентов [35, 36]. Наконец, эпителий дыхательных путей экспрессирует молекулы межклеточных взаимодействий — ICAM-1, раково-эмбриональный антиген клеточной адгезии (CEACAM-1), рецепторы к фактору активации тромбоцитов (PAF-r) [37]. Вирусы, поражающие эпителиальные клетки, усиливают экспрессию рецепторов адгезии, увеличивая риск присоединения бактерий [38].

Особенно значительно участие вирусов в адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, что создает условия для колонизации последними слизистых оболочек. Исследования показали, что респираторно-синцитиальный вирус индуцирует присоединение пневмококка, синегнойной палочки и гемофильной палочки к клеткам эпителия дыхательных путей [39—41], а аденовирусы и риновирусы играют ту же роль в присоединении *S. pneumoniae* к эпителию респираторного тракта [27, 42]. В частности, риновирус делает это через позитивную регуляцию экспрессии рецептора к фактору, активирующему тромбоциты, что и приводит к адгезии *S. pneumoniae* [38].

Респираторно-синцитиальный вирус отличается от вируса гриппа тем, что вызывает более широкую позитивную регуляцию клеточных рецепторов адгезии, включая CEACAM-1 и ICAM-1, в конечном итоге приводящую к бактериальной суперинфекции [43]. В то же время вирус кори снижает риск присоединения стрептококковых бактерий, что лишний раз доказывает наличие у каждого вируса свойственного только ему механизма изменения клеточных мембран пораженных клеток [42], а также предпочтительного ассоцианта среди бактерий.

Помимо взаимодействий с эпителиальными клетками возбудители респираторной вирусно-бактериальной инфекции оказывают влияние и на клетки иммунной системы. К примеру, заражение вирусом гриппа приводит к такому изменению сигнальных путей TLR4 и TLR5, кото-

рое нарушает аттракцию нейтрофилов, создавая условия для внедрения в эпителий *S. pneumonia* и *P. aeruginosa* [35]. Взаимодействие между интерферонами I типа и наличие NOD1/NOD2 сигналов приводит к распознаванию бактерий, но далеко не всегда оказывает благоприятное воздействие на вирусинфицированный организм [44].

Следует также уделить внимание взаимодействию вирусов и *Moraxella catarrhalis*. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в тех случаях, когда в ее этиологии ведущая роль принадлежит *Moraxella catarrhalis*, принимает более тяжелое течение и осложняется большей выраженностью симптомов дыхательной недостаточности, если происходит коинфицирование вирусами. Условия для такого коинфицирования создаются самой *M. catarrhalis*, которая обладает способностью ингибировать экспрессию транскрипционного фактора p53, что, в свою очередь, приводит к подавлению в эпителиальных клетках бронхов экспрессии гена TLR3 — Toll-подобного эндосомального рецептора, воспринимающего внутриклеточные сигналы от вирусных нуклеиновых кислот с последующей стимуляцией клеточной секреции ИФН $\beta$  и ИФН $\lambda$ , а также хемокинов. На примере риновируса типа 1A было показано, что это приводит к резкому уменьшению защиты эпителиальных клеток бронхов против вирусных атак и значительно повышает их восприимчивость к коинфицированию [45].

### 3. КАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЙ

Канцерогенный эффект вирусно-бактериальных коинфекций вызывает особенно большую обеспокоенность. Дело в том, что экспрессия генов целого ряда вирусов, включая возбудителей саркомы Капоши (герпесвирус KSHV), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), как известно, регулируется эпи-

геномными изменениями, вызванными бактериями. Названные вирусы вызывают латентную инфекцию при внедрении в клетки хозяина, а встроенный в геном клетки провирус может быть активирован бактериальными продуктами. В результате бактериально-вирусные взаимодействия могут играть роль в индукции саркомы Капоши, рака желудка, рака головы и шеи. В связи с этим важно учитывать эффекты коинфицирующих бактериальных возбудителей при изучении вирусных заболеваний в естественных условиях [46].

Так, саркома Капоши вызывается вирусом герпеса 8-го типа (ВГЧ-8), а провирус ВГЧ-8, находящийся в составе генома эндотелиальных клеток, экспрессируется в случае эпигеномного перепрограммирования вследствие гиперметилирования промоторов этого провируса [47], при этом само эпигеномное перепрограммирование индуцируется бактериями ротовой полости. Одна из таких бактерий — *Porphyromonas gingivalis* — пародонтопатогенный микроорганизм класса *Bacteroidetes*, к патогенетическим факторам которого относятся липополисахариды, гингипаины, короткоцепочечные жирные кислоты. Последние как раз и служат теми продуктами *P. gingivalis*, которые приводят к ацетилированию гистонов, активации промотора гена ВГЧ-8 и запуску онкогенеза [48, 49]. Этому процессу могут содействовать и другие бактерии ротовой полости, в частности *Fusobacterium nucleatum* [46].

Интересно, что *P. gingivalis* может быть причастен к метилированию еще одного гена, отвечающего за синтез белка ZEBRA (BamHI-Z), который контролирует реактивацию латентного вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) [50, 51]. При дефиците этого белка активируется провирус ЭБВ, а последствия этого процесса заключаются в подавлении репликации вирионов на фоне высокой активности провируса, что приводит к индукции опухоли — раку желудка (рис. 2).

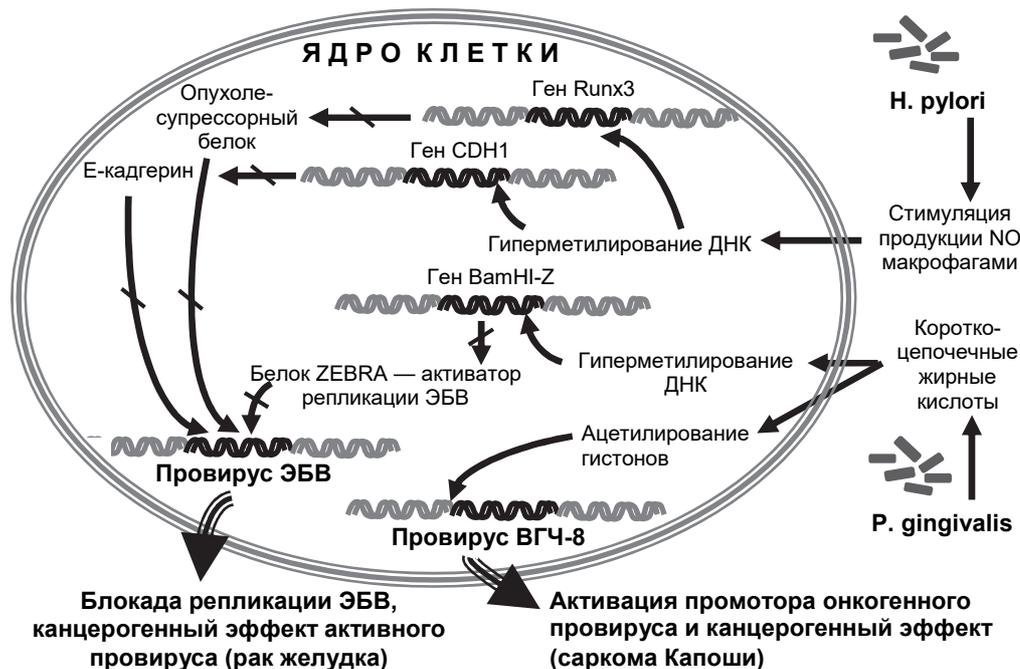


Рис. 2. Канцерогенный эффект бактериально-вирусной ассоциации /  
 Fig. 2. Carcinogenic effect of bacterial-viral association

До недавнего времени считалось, что к основным механизмам, связанным с развитием рака желудка, причастны два возбудителя — *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна-Барр [52]. При этом рак желудка может быть индуцирован каждым из этих патогенов по отдельности, но в присутствии обоих агентов риск малигнизации возрастает [53].

В основе опухолевой трансформации, индуцированной воздействием *Helicobacter pylori*, лежит способность этих бактерий через стимуляцию продукции оксида азота макрофагами вызывать гиперметилирование одного из опухолесупрессорных генов (Runx3), которое коррелирует с возрастом и локализацией процесса [54, 55]. Кроме того, с участием *Helicobacter pylori* осуществляется гиперметилирование гена E-кадгерина (CDH1) [56]. Поскольку E-кадгерин является трансмембранной адгезивной молекулой, его утрата придает опухолевым клеткам инвазивность и склонность к метастазированию [57].

ЭБВ-индуцированная опухолевая трансформация тесно связана с латентным течением ин-

фекционного процесса, поскольку латентный ЭБВ высоко метилирован. Активация ЭБВ сопряжена с распространением процесса метилирования на те же гены, что описаны для канцерогенного эффекта *Helicobacter pylori* [58, 59]. В то же время выше было показано, что активация ЭБВ тесно связана с дефицитом белка ZEBRA, обусловленным влиянием *P. gingivalis*. В настоящее время накоплено достаточное число доказательств того, что комбинация всех трех патогенов — *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вируса Эпштейна-Барр — создает очень высокий риск развития рака желудка [46, 52, 53].

#### 4. БАКТЕРИИ КАК КОИНФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Наиболее яркие примеры бактериально-вирусных взаимоотношений связаны с ВИЧ-инфекцией. Основной причиной смерти среди людей с ВИЧ-инфекцией во всем мире является туберкулез [60]. Ассоциация ВИЧ с микобактериями туберкулеза сопряжена со значительными системными сдвигами в иммунной системе, вызываемыми обоими микроорганизмами.

Дело в том, что в качестве мишеней ВИЧ и микобактерий туберкулеза человека выступает одна та же клетка — макрофаг. Последний в зависимости от фенотипа — воспалительного или резидентного — может либо индуцировать воспалительные реакции, либо подавлять их, а поскольку в органах обычно преобладают резидентные макрофаги, то регуляция иммунного ответа с их участием в отсутствие других стимулов осуществляется в виде ограничения воспалительных реакций [61]. Внутриклеточное инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* вызывает апоптоз макрофагов, а также способствует их повреждению с участием Т-хелперов 1-го типа (CD4+), что ограничивает развитие туберкулезной инфекции. В условиях ВИЧ-инфекции, с одной стороны, нарастающий дефицит CD4+ Т-клеток препятствует элиминации инфицированных макрофагов, а с другой стороны, создает условия для одновременной атаки этих клеток двумя возбудителями — ВИЧ и *Mycobacterium tuberculosis* [62, 63]. ВИЧ не оказывает цитопатического воздействия на макрофаг, но приводит к метаболическим нарушениям, следствием которых является подавление синтеза ИЛ-10 — цитокина, контролирующего развитие воспалительной реакции. На этом фоне наличие в организме еще и *Mycobacterium tuberculosis* как источника стимулирующих сигналов через TLR4 приводит к усилению репликации ВИЧ, способствует нарастанию его изменчивости, а также резкому усилению воспалительного ответа на патогены с переходом в активный туберкулезный процесс [64]. В результате коинфекция обеспечивает взаимные преимущества обоих патогенов, при этом ВИЧ изменяет течение микобактериальной инфекции и существенно увеличивает риск активного туберкулеза, а *Mycobacterium tuberculosis* увеличивает уровень репликации ВИЧ, его распространение и генетическое разнообразие.

Что касается других менее часто встречающихся ВИЧ-бактериальных ассоциаций, то их

причина также кроется в иммуносупрессорных эффектах ВИЧ, особенно когда число CD4+ клеток падает ниже 200/мкл [65—67]. В эру антиретровирусной терапии на смену оппортунистическим инфекциям вирусной, грибковой или протозойной природы, служащих основной причиной летальных исходов, пришли инвазивные бактериальные коинфекции, то есть инфекции, при которых патоген распространяется гематогенным путем [68, 69]. В США, например, в настоящее время от инвазивных бактериальных инфекций погибает около 15% больных ВИЧ-инфекцией [69].

Многие исследователи в качестве фактора риска развития инвазивной бактериальной инфекции считают колонизацию ВИЧ-инфицированных пациентов метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* [70]. Во всяком случае, частота встречаемости метициллинрезистентного стафилококка у ВИЧ-позитивных пациентов в 18 раз выше, чем в общей популяции населения. Факторами риска развития инвазивной бактериальной инфекции, вызванной метициллинрезистентным стафилококком, служат недавний прием β-лактамовых антибиотиков, использование внутривенных наркотиков, поведение высокого сексуального риска, ослабление иммунного статуса, отсутствие триметоприм-сульфаметоксазол профилактики [71].

К бактериальным возбудителям инвазивных бактериальных инфекций, помимо *S. aureus*, относятся *Streptococcus pneumoniae*, нетифоидные штаммы *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* [72], а ВИЧ-инфекция становится основным фактором риска инвазивных бактериальных инфекций с летальным исходом, особенно когда речь идет о таких бактериальных возбудителях, как нетифоидные сальмонеллы или пневмококк [66]. В тропических странах ассоциантами ВИЧ бактериальной природы нередко выступают паразитирующие в макрофагах бруцеллы (*Brucella spp.*) и возбудители мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*) [73].

## 5. ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМ КОИНФИЦИРОВАНИЕМ

Современные меры борьбы с вирусно-бактериальными коинфекциями и их осложнениями, прежде всего, строятся на проведении вакцинации. Так, специфическая профилактика с использованием гриппозной вакцины на 44% сокращает развитие внебольничных пневмоний. Интересно, что применение ассоциированной гриппозной/пневмококковой вакцины не сокращало частоту развития бактериальной суперинфекции, а использование только пневмококковой вакцины не давало подобного эффекта вообще [74].

В предотвращении бактериальной суперинфекции на фоне ОРВИ определенный успех приносит эффективное лечение вирусной инфекции. При лечении гриппа А и В — это ингибиторы нейраминидазы, например, озелтамивир (тамифлю) примерно на 44% снижает вероятность коинфицирования [75].

Аналогичные результаты были получены при использовании респираторно-синцитиальной вирусной вакцины [76], а также препарата гуманизированных моноклональных антител IgG1K (паливизумаб), ингибирующих и нейтрализующих белки слияния этого вируса подтипов А и В, а также более эффективного препарата подобного действия — мотавизумаба [77].

Однако необходимость введения новых модифицированных терапевтических подходов, учитывающих наличие коинфицирующих агентов, в настоящее время сомнений не вызывает.

По мнению N. Nair et al. [78], для устранения трудностей в лечении полимикробных инфекций с участием бактерий может использоваться ряд стратегий. Можно применять комбинированные вакцины против двух или более коинфицирующих микробов. Следующий подход должен предусматривать разумное использование комбинаций противомикробных препаратов. Третий подход заключается в использовании лактобактерий для профилактики бактериальных коинфекций, поскольку исследования показали,

что регулярное пероральное употребление пробиотиков из лактобактерий может уменьшить колонизацию *S. aureus* даже верхних дыхательных путей.

Главное противоречие таких тактических подходов к лечению заключается в резком увеличении устойчивости к антибиотикам бактериальных изолятов, которое приводит к значительному уменьшению терапевтического арсенала [3]. При этом разработка новых антибиотиков не приводит к улучшению ситуации [79], поскольку врачи сталкиваются с угрозой распространения чрезвычайно устойчивых штаммов [80].

Экспериментальные модели последних лет позволили оценить перспективы новых лекарственных препаратов для борьбы с «суперустойчивостью». При этом грамотрицательные бактерии вызывают особую обеспокоенность, именно на них были протестированы новые терапевтические подходы на модели пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. В частности, интенсивно изучается возможность использовать ингибирование *P. aeruginosa* через ферментативный гидролиз с участием лактоназ ацилгомосерин-лактонов, причастных к вирулентности и формированию биопленки этими бактериями. Животные модели острой пневмонии показали многообещающие результаты в этой области. Недавно было продемонстрировано сокращение смертности крыс при аэрогенном введении рекомбинантных лактоназ [81], а также при использовании бактериофагов (вирусов бактерий) [12].

Каждая такая разработка сталкивается с огромным числом проблем. Например, обязательным свойством терапевтических фагов должно быть свойство убивать бактерии при неспособности к их лизогенизации (встраиванию в генетический аппарат с передачей бактериям новых нежелательных свойств). В связи с этим получение неревертирующих вирулентных мутантов умеренных фагов может существенно увеличить число лечебных фагов, что требует постоянного совершенствования и так довольно сложных генетических технологий [82].

В современной бактериологии появляются некоторые направления, которые находятся только на начальном этапе разработки и пока вызывают довольно большие сомнения с позиций применения в медицине. Так, существуют бактерии-хищники, например, вид *Bdellovibrio bacteriovorus* [83]. Эти грамотрицательные микроорганизмы привлекли внимание ученых благодаря способности сдерживать рост бактериальных популяций без использования антибиотиков [84]. *Bdellovibrio bacteriovorus* — рекордсмен по скорости движения среди прокариот. Благодаря быстрому передвижению эта бактерия сталкивается с другими микроорганизмами, пробивает их клеточную стенку и использует АТФ своей жертвы [85]. Хищные бактерии, и *B. bacteriovorus* в их числе, входят в арсенал возможных средств против патогенов, обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам. Описаны штаммы этих бактерий (109J, HD100), не являющиеся цитотоксичными, не вызывающие существенного увеличения выработки провоспалительных цитокинов [2] и являющиеся весьма перспективными для изучения с позиций их клинического значения.

В последние годы начала разрабатываться еще одна стратегия. Она касается введения в клиническую практику так называемых иммунобиотиков, которая основана на использовании принципа возможного позитивного эффекта коинфицирования [86].

Эту стратегию стремятся применить для профилактики тяжелого течения вирусной инфекции с помощью бактерий-комменсалов, способных активировать отдельные звенья иммунного ответа, а для демонстрации возможного механизма действия иммунобиотиков примером может служить экспериментальный грипп H1N1. Гриппозная инфекция воспроизводилась в разных лабораториях на мышах линий BALB/c, C57BL/6, а в качестве иммунобиотиков использовались штаммы живых бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, входящих в состав нормальной био пленки слизистых оболочек человека и животных [86, 87].

Иммунобиотики можно применять как с целью профилактики, так и для лечения вирусных инфекций, они препятствуют коинфицированию бактериями (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) [88] и вирусами (респираторно-синцитиальным вирусом, ротавирусом) [86], развитию ряда осложнений того же гриппа (например, коагуляционных сдвигов).

Иммунобиотики довольно разнообразны по своим иммунобиологическим эффектам и могут быть индивидуально подобраны для конкретного человека с определенной лечебно-профилактической целью, что позволяет с успехом реализовать с их помощью принципы персонализированной медицины в преодолении возможности коинфицирования.

Несмотря на все существующие направления и перспективы научных разработок, следует все-таки признать, что стратегия борьбы с бактериальными коинфекциями к настоящему времени окончательно не сформирована. На современном этапе она не позволяет решить ряд основных задач: (1) преодолевать распространяющуюся лекарственную устойчивость бактерий, (2) научиться управлять вирулентностью бактерий в условиях коинфицирования, (3) адаптировать вакцинные препараты и другие препараты противомикробного действия под стратегию борьбы с коинфекциями, (4) избирательно получать иммунобиологические эффекты для лечения и профилактики коинфицирования; (5) предупредить канцерогенный эффект вирусно-бактериальных ассоциаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что коинфекции — это не случайное сочетание инфицирующих патогенов, возникающее в макроорганизме. Коинфицирование — это патологический процесс, имеющий особые закономерности развития, вызванные как взаимодействием инфицирующих патогенов между собой, так и их воздействием на барьерные ткани и иммунную систему организма-хозяина.

Бактерии и вирусы — наиболее частые коинфицирующие агенты, а взаимоотношения этих микроорганизмов между собой в условиях коинфицирования сложны и многообразны, они могут носить как симбиотический, так и антагонистический характер.

В условиях полимикробной инфекции бактерии и вирусы дифференцированно модулируют условия колонизации входных ворот и тяжесть заболевания, при этом сами приобретают изменения в свойствах.

Бактериально-вирусные взаимодействия отличаются определенным своеобразием, поскольку среди механизмов, придающих особенность этой категории микробных ассоциаций, преобладают не столько прямые взаимодействия, сколько взаимовыгодное воздействие на защитные функции барьерных тканей и клетки иммунной системы. Что касается прямых вирусно-бактериальных взаимодействий, то здесь на первый план выходит взаимное влияние на патогенетические факторы и инфекционность возбудителей. Наконец, еще одна особенность, установленная относительно недавно: свойство коинфицирующих патогенов бактериальной и вирусной природы способствовать опухолевой трансформации клеток и запуску процессов канцерогенеза.

По этой причине бактериально-вирусные коинфекции всегда чреватны осложнениями, которые могут возникнуть в результате лечения и профилактики заболеваний, ориентированных только на единый микроорганизм. Это приводит к настоятельной необходимости разработки новых стратегий борьбы с бактериально-вирусным коинфицированием, в основе которых лежат совершенно новые биотехнологии, развитию которых во всем мире уделяется огромное внимание.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Griffiths E.C., Pedersen A.B., Fenton A., Petchey O.L. The nature and consequences of coinfection in humans // *J Infect*. 2011. V. 63. № 3. P. 200—206.
2. Gupta S., Tang C., Tran M., Kadouri D.E. Effect of predatory bacteria on human cell lines // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. № 8. e0161242.
3. Stanton T.B. A call for antibiotic alternatives research // *Trends Microbiol*. 2013. V. 21. № 3. P. 111—113.
4. Pullan R., Brooker S. The health impact of polyparasitism in humans: are we under-estimating the burden of parasitic diseases? // *Parasitology*. 2008. V. 135. № 7. P. 783—794.
5. Steinmann P., Utzinger J., Du Z.W., Zhou X.N. Multiparasitism: a neglected reality on global, regional and local scale // *Adv Parasitol*. 2010. V. 73. P. 21—50.
6. Niemann S., Ehrhardt C., Medina E., Wamking K., Tuscherr L., Heitmann V., Ludwig S., Peters G., Löffler B. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage // *J Infect Dis*. 2012. V. 206. № 7. P. 1138—1148.
7. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M., Pulverer G., Klenk H.D., Rott R. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology*. 1987. V. 157. № 2. P. 421—430.
8. Löffler B., Niemann S., Ehrhardt C., Horn D., Lanckohr C., Lina G., Ludwig S., Peters G. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013. V. 11. № 10. P. 1041—1051.
9. Nguyen T., Kyle U.G., Jaimon N., Tchamtschi M.H., Coss-Bu J.A., Lam F., Teruya J., Loftis L. Coinfection with *Staphylococcus aureus* increases risk of severe coagulopathy in critically ill children with influenza A (H1N1) virus infection // *Crit Care Med*. 2012. V. 40. № 12. P. 3246—3250.
10. Walters K.A., D'Agnillo F., Sheng Z.M., Kindrachuk J., Schwartzman L.M., Kuestner R.E., Chertow D.S., Golding B.T., Taubenberger J.K., Kash J.C. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans // *J Pathol*. 2016. V. 238. № 1. P. 85—97.
11. Damasio G.A., Pereira L.A., Moreira S.D., Duarte dos Santos C.N., Dalla-Costa L.M., Raboni S.M. Does virus-bacteria coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection? // *J Med Virol*. 2015. V. 87. № 9. P. 1456—1461.
12. Hraiech S., Papazian L., Rolain J.-M., Bregeon F. Animal models of polymicrobial pneumonia // *Drug Des Devel Ther*. 2015. V. 9. P. 3279—3292.
13. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *J Infect Dis*. 2008. V. 198. № 7. P. 962—970.
14. Davidson S., Maini M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections // *J Interferon Cytokine Res*. 2015. V. 35. № 4. P. 252—264.
15. Kudva A., Scheller E.V., Robinson K.M., Crowe C.R., Choi S.M., Slight S.R., Khader S.A., Dubin P.J.,

- Enelow R.I., Kolls J.K., Alcorn J.F. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice // *J Immunol*. 2011. V. 186. № 3. P. 1666—1674.
16. Li W., Moltedo B., Moran T.M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of gammadelta T cells // *J Virol*. 2012. V. 86. № 22. P. 12304—12312.
  17. Shahangian A., Chow E.K., Tian X., Kang J.R., Ghaffari A., Liu S.Y., Belperio J.A., Cheng G., Deng J.C. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice // *J Clin Invest*. 2009. V. 119. № 7. P. 1910—1920.
  18. Cao J., Wang D., Xu F., Gong Y., Wang H., Song Z., Li D., Zhang H., Li D., Zhang L., Xia Y., Xu H., Lai X., Lin S., Zhang X., Ren G., Dai Y., Yin Y. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia // *EMBO Mol Med*. 2014. V. 6. № 1. P. 120—140.
  19. Nakamura S., Davis K.M., Weiser J.N. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice // *J Clin Invest*. 2011. V. 121. № 9. P. 3657—3665.
  20. Redford P.S., Mayer-Barber K.D., McNab F.W., Stavropoulos E., Wack A., Sher A., O'Garra A. Influenza A virus impairs control of *Mycobacterium tuberculosis* coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway // *J Infect Dis*. 2014. V. 209. № 2. P. 270—274.
  21. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Хасанова Р.Р., Филинюк О.В. Секреция интерлейкинов IL-12, IL-27 мононуклеарными лейкоцитами и экспрессия их рецепторов на Т-лимфоцитах в условиях направленной индукции клеток *in vitro* при туберкулезе легких // *Медицинская иммунология*. 2014. Т. 16. № 3. С. 237—246.
  22. Hendaus M.A., Jomha E.A., Alhammadi A.H. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review // *Ther Clin Risk Manag*. 2015. V. 11. P. 1265—1271.
  23. Tief F., Hoppe C., Seeber L., Obermeier P., Chen X., Karsch K., Mühlhans S., Adamou E., Conrad T., Beresniak A., Schweiger B., Adam T., Rath B. An inception cohort study assessing the role of pneumococcal and other bacterial pathogens in children with influenza and ILI and a clinical decision model for stringent antibiotic use // *Antivir Ther*. 2016. V. 21. № 5. P. 413—424.
  24. Sloots T.P., Whiley M., Lambert S.B., Nissen M.D. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? // *J Clin Virol*. 2008. V. 42. № 3. P. 233—243.
  25. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin Microbiol Rev*. 2010. V. 23. № 1. P. 74—98.
  26. Van der Zalm M.M., van Ewijk B.E., Wilbrink B., Uiterwaal C.S., Wolfs T.F., van der Ent C.K. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms // *J Pediatr*. 2009. V. 154. № 3. P. 396—400.
  27. Varelle M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses // *Clin Microbiol Rev*. 2011. V. 24. № 1. P. 210—229.
  28. Voynow J.A., Rubin B.K. Mucins, mucus, and sputum // *Chest*. 2009. V. 135. № 2. P. 505—512.
  29. Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol*. 2008. V. 70. P. 459—486.
  30. Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей // *Практическая медицина*. 2013. № 6 (75). С. 191—198.
  31. Pittet L.A., Hall-Stoodley L., Rutkowski M.R., Harnsen A.G. Influenza virus infection decrease stracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae* // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010. V. 42. № 4. P. 450—460.
  32. Mallia P., Footitt J., Sotero R., Jepson A., Contoli M., Trujillo-Torralbo M.B., Kebabze T., Aniscenko J., Oleszkiewicz G., Gray K., Message S.D., Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M., Papi A., Stanciu L.A., Elkin S.L., Kon O.M., Johnson M., Johnston S.L. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. V. 186. № 11. P. 1117—1124.
  33. Mallia P., Message S.D., Gielen V., Contoli M., Gray K., Kebabze T., Aniscenko J., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Slater L., Papi A., Stanciu L.A., Kon O.M., Johnson M., Johnston S.L. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. V. 183. № 6. P. 734—742.
  34. Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009. V. 85. № 4. P. 143—156.
  35. Didierlaurent A., Goulding J., Patel S., Snelgrove R., Low L., Bebiem M., Lawrence T., van Rijt L.S., Lambrecht B.N., Sirard J.C., Hussell T. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection // *J Exp Med*. 2008. V. 205. № 2. P. 323—329.
  36. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease // *Immunity*. 2007. V. 27. P. 549—559.
  37. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background // *J Leukoc Biol*. 2004. V. 75. № 1. P. 5—17.

38. Ishizuka S., Yamaya M., Suzuki T., Takahashi H., Ida S., Sasaki T., Inoue D., Sekizawa K., Nishimura H., Sasaki H. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells // *J Infect Dis*. 2003. V. 188. № 12. P. 1928—1939.
39. Avadhanula V., Wang Y., Portner A., Adderson E. Non typeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* bind respiratory syncytial virus glycoprotein // *J Med Microbiol*. 2007. V. 56. P. 1133—1137.
40. Fukasawa C., Ishiwada N., Ogita J., Hishiki H., Kohno Y. The effects of disodium cromoglycate on enhanced adherence of *Haemophilus influenzae* to A549 cells infected with respiratory syncytial virus // *Pediatr Res*. 2009. V. 66. № 2. P. 168—173.
41. Van Ewijk B.E., Wolfs T.F., Aerts P.C., Van Kessel K.P., Fleer A., Kimpen J.L., Van der Ent C.K. RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells // *Pediatr Res*. 2007. V. 61. № 4. P. 398—403.
42. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously // *Laryngoscope*. 2009. V. 119. № 7. P. 1406—1411.
43. Avadhanula V., Rodriguez C.A., Devincenzo J.P., Wang Y., Webby R.J., Ulett G.C., Adderson E.E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner // *J Virol*. 2006. V. 80. № 4. P. 1629.
44. Kim Y.G., Park J.H., Reimer T., Baker D.P., Kawai T., Kumar H., Akira S., Wobus C., Núñez G. Viral infection augments Nod1/2 signaling to potentiate lethality // *Cell Host Microbe*. 2011. V. 9. № 6. P. 496—507.
45. Heinrich A., Haarmann H., Zahradnik S., Frenzel K., Schreiber F., Klassert T.E., Heyl K.A., Endres A.-S., Schmidtke M., Hofmann J., Slevogt H. *Moraxella catarrhalis* decreases antiviral innate immune responses by down-regulation of TLR3 via inhibition of p53 in human bronchial epithelial cells // *FASEB J*. 2016. V. 30. № 6. P. 2426—2434.
46. Doolittle J.M., Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis // *mBio*. 2014. V. 5. № 3. e01015—14.
47. Bhende P.M., Seaman W.T., Delecluse H.J., Kenney S.C. BZLF1 activation of the methylated form of the BRLF1 immediate-early promoter is regulated by BZLF1 residue 186 // *J Virol*. 2005. V. 79. № 12. P. 7338—7348.
48. Kepler G.M., Nguyen H.K., Webster-Cyriaque J., Banks H.T. A dynamic model for induced reactivation of latent virus // *J Theor Biol*. 2007. V. 244. № 3. P. 451—462.
49. Morris T.L., Arnold R.R., Webster-Cyriaque J. Signaling cascades triggered by bacterial metabolic end products during reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // *J Virol*. 2007. V. 81. № 11. P. 6032—6042.
50. Imai K., Inoue H., Tamura M., Cueno M.E., Inoue H., Takeichi O., Kusama K., Saito I., Ochiai K. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification // *Biochimie*. 2012. V. 94. № 3. P. 839—846.
51. Imai K., Ogata Y., Ochiai K. Microbial interaction of periodontopathic bacteria and Epstein-Barr virus and their implication of periodontal diseases // *J Oral Biosci*. 2012. V. 54. № 3. P. 164—168.
52. Fukayama M., Hino R., Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma // *Cancer Sci*. 2008. V. 99. № 9. P. 1726—1733.
53. Oue N., Oshimo Y., Nakayama H., Ito R., Yoshida K., Matsusaki K., Yasui W. DNA methylation of multiple genes in gastric carcinoma: association with histological type and CpG island methylator phenotype // *Cancer Sci*. 2003. V. 94. № 10. P. 901—905.
54. Katayama Y., Takahashi M., Kuwayama H. *Helicobacter pylori* causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages // *Biochem Biophys Res Commun*. 2009. V. 388. № 3. P. 496—500.
55. Kitajima Y., Ohtaka K., Mitsuno M., Tanaka M., Sato S., Nakafusa Y., Miyazaki K. *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for Runx3 methylation in gastric cancer // *Oncol Rep*. 2008. V. 19. № 1. P. 197—202.
56. Chan A.O., Lam S.K., Wong B.C., Wong W.M., Yuen M.F., Yeung Y.H., Hui W.M., Rashid A., Kwong Y.L. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in gastric cancer // *Gut*. 2003. V. 52. № 4. P. 502—506.
57. Wijnhoven B.P., Dinjens W.N., Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer // *Br J Surg*. 2000. V. 87. № 8. P. 992—1005.
58. Kusano M., Toyota M., Suzuki H., Akino K., Aoki F., Fujita M., Hosokawa M., Shinomura Y., Imai K., Tokino T. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus // *Cancer*. 2006. V. 106. № 7. P. 1467—1479.
59. Sakuma K., Chong J.M., Sudo M., Ushiku T., Inoue Y., Shibahara J., Uozaki H., Nagai H., Fukayama M. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma // *Int J Cancer*. 2004. V. 112. № 2. P. 273—278.

60. Uthman M.M., Uthman O.A., Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. V. 30. № 4. CD007191.
61. Gordon S. The macrophage: past, present and future // *Eur J Immunol*. 2007. V. 37. № 1. P. 9—17.
62. Maddocks S., Scandurra G.M., Nourse C., Bye C., Williams R.B., Slobedman D., Canningham A.L., Britton W.J. Gene expression in HIV-1/Mycobacterium tuberculosis co-infected macrophages is dominated by *M. tuberculosis* // *Tuberculosis: Edinb*. 2009. V. 89. № 4. P. 285—293.
63. Pathak S., Wentzel-Larsen T., Asjo B. Effects of in vitro HIV-1 infection on mycobacterial growth in peripheral blood monocyte-derived macrophages // *Infect Immun*. 2010. V. 78. № 9. P. 4022—4032.
64. Tomlinson G.S., Bell L.C.K., Walker N.F., Tsang J., Brown J.S., Breen R., Lipman M., Katz D.R., Miller R.F., Chain B.M., Eikington P.T., Noursadeghi M. HIV-1 Infection of macrophages dysregulates innate immune responses to Mycobacterium tuberculosis by inhibition of interleukin-10 // *J Infect Dis*. 2014. V. 209. № 7. P. 1055—1065.
65. Meremo A., Mshana S.E., Kidenya B.R., Kabangila R., Peck R., Kataraihya J.B. High prevalence of non-typhoid Salmonella bacteraemia among febrile HIV adult patients admitted at a tertiary hospital, north-western Tanzania // *Int Arch Med*. 2012. V. 5. № 1. P. 28—34.
66. Reddy E.A., Reddy E.A., Shaw A.V., Crump J.A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010. V. 10. № 6. P. 417—432.
67. Tabu C., Breiman R.F., Ochieng B., Aura D., Cosmas L., Audi A., Olack D., Bigogo G., Ongus J.R., Fields P., Mintz E., Burton D., Oundo J., Feikin D.R. Differing burden and epidemiology of non-Typhi Salmonella bacteraemia in rural and urban Kenya // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 2. e31237.
68. Japiassu A.M., Amancio R.T., Mesquita E.C., Medeiros D.M., Bernal H.B., Nunes E.P., Luz P.M., Grinsztejn B., Bozza F.A. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients // *Crit Care*. 2010. V. 14. № 4. P. 152.
69. Uhlenkott M.C., Buskin S.E., Kahle E.M., Barash E., Aboulafia D.M. Causes of death in the era of highly active antiretroviral therapy: a retrospective analysis of a hybrid hematology-oncology and HIV practice and the Seattle/King County adult/ adolescent spectrum of HIV-related diseases project // *Am J Med Sci*. 2008. V. 336. № 3. P. 217—223.
70. Ramsetty S.K., Stuart L.L., Blake R.T., Parsons C.H., Salgado C.D. Risks for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection among patients with HIV infection // *HIV Med*. 2010. V. 11. № 6. P. 389—394.
71. Crum-Cianflone N.F., Burgi A.A., Hale R.B. Increasing rates of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among HIV-infected persons // *Int J STD AIDS*. 2007. V. 18. № 8. P. 521—526.
72. Gaskell K.M., Feasey N.A., Heyderman R.S. Management of severe non-TB bacterial infection in HIV-infected adults // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015. V. 13. № 2. P. 183—195.
73. Karp C.L., Auwaerter P.G. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. II. Helminthic, fungal, bacterial, and viral pathogens // *Clin Infect Dis*. 2007. V. 45. № 9. P. 1214—1220.
74. Fortanier A.C., Venekamp R.P., Boonacker C.W., Hak E., Schilder A.G., Sanders E.A., Damoiseaux R.A. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. V. 4. CD001480.
75. Nascimento-Carvalho C.M., Ribeiro C.T., Cardoso M.R., Barral A., Araújo-Neto C.A., Oliveira J.R., Sobral L.S., Viriato D., Souza A.L., Saukkoriipi A., Paldanius M., Vainionpää R., Leinonen M., Ruuskanen O. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country // *Pediatr Infect Dis J*. 2008. V. 27. № 10. P. 939—941.
76. Peltola V.T., McCullers J.A. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // *Pediatr Infect Dis J*. 2004. V. 23. Suppl 1. P. 87—97.
77. Carbonell-Estrany X., Simões E.A., Dagan R., Hall C.D., Harris B., Hultquist M., Connor E.M., Losonsky G.A., Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial // *Pediatrics*. 2010. V. 125. № 1. P. 35—51.
78. Nair N., Biswas R., Götz F., Biswas L. Impact of Staphylococcus aureus on pathogenesis in polymicrobial infections // *Infect Immun*. 2014. V. 82. № 6. P. 2162—2169.
79. Bassetti M., Ginocchio F., Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms // *Crit Care*. 2011. V. 15. № 2. P. 215—223.
80. Ciofi Degli A.M., Bernaschi P., Carletti M., Luzzi I., Garcia-Fernandez A., Beryaina A., Sisyo A., Locatelli F., Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care pediatric hospital in Italy // *BMC Infect Dis*. 2014. V. 14. P. 494—501.
81. Hraiech S., Hiblot J., Lafleur J., Lepidi H., Papazian L., Rolain J.M., Raoult D., Elias M., Silby M.W., Bzdrenka J., Bregeon F., Chabriere E. Inhaled lactonase reduces Pseudomonas aeruginosa quorum sensing and mortality in rat pneumonia // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 10. e107125.

82. Крылов С.В., Кропински А.М., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Буркальцева, М.В., Мирошников К.А., Крылов В.Н. Свойства нового D3 подобного бактериофага phiPMG1 *Pseudomonas aeruginosa*: структура генома и перспективы использования фага в фаготерапии // *Генетика*. 2012. Т. 48. № 9. С. 1057—1067.
83. Mukherjee S., Brothers K.M., Shanks R.M., Kadouri D.E. Visualizing *Bdellovibrio bacteriovorus* by using the tdTomato Fluprescent Protein // *Appl Environ Microbiol*. 2015. V. 82. № 6. P. 1653—1661.
84. Spain E.M., Núñez M.E., Kim H.J., Taylor R.J., Thomas N., Wengen M.B., Dalleska N.F., Bromley J.P., Schermerhorn K.H., Ferguson M.A. Idenyfication and differential production of ubiquitin-8 in the bacterial predator *Bdellovibrio bacteriovorus* // *Res Microbiol*. 2016. V. 167. № 5. P. 413—423.
85. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика. М.: Издательство Московского университета. 2010. 368 с.
86. Zelaya H., Alvarez S., Kitazawa H., Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection // *Front Immunol*. 2016. V. 7. P. 633—648.
87. Villena J., Saavedra L., Hebert E.M., Masumizu Y., Sato N., Humayun Kober A.K., Albarracin L., Clua P., Ikeda-Ohtsubo W., Kitazawa H. Draft genome sequence of *Lactobacillus plantarum* MPL16, a wakame-utilizing immunobiotic strain isolated from swine feces // *Genome Announc*. 2017. V. 5. № 10. e00006-17.
88. Rynda-Apple A., Robinson K.M., Alcorn J.F. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease // *Infect Immun*. 2015. V. 83. № 10. P. 3764—3770.

Поступила 09.02.2018

Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42

## VIRAL AND BACTERIAL COINFECTION AS A GLOBAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE

I.P. Balmasova<sup>1,2</sup>, E.S. Malova<sup>2</sup>, R.I. Sepiashvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named by A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** Coinfection is becoming increasingly medical-social value in the modern world, not only because of their high incidence, but also because a reliable methodological approach to their clinical evaluation, treatment and prevention is absent. This methodological approach should be based on knowledge of the mechanisms of interaction of pathogenic microorganisms with each other — direct and/or mediated through immune system. The most pathogens in coinfections are bacteria and viruses, their association not only contributes to a severity of infection, but also greatly increases the frequency of its complications and deaths. In this review, based on the example of respiratory coinfections, malignant processes, human immunodeficiency virus associated microorganisms, the interaction of bacterial-viral pathogens examines to show their high diversity. Among the mechanisms of interaction of coinfecting agents, special attention is paid to the impact of viruses on bacterial toxin production, and bacteria on the infectivity of viruses. Coinfecting microorganisms contribute to overcoming epithelial barrier by each other, can mutually beneficial to modify the functions of the cells of the immune system and help to escape from the immune response. It was found that the gene expression of oncogenic viruses and HIV is governed by epigenomic changes caused by the bacteria that leads to carcinogenesis. It was shown that the diversity of bacterial-viral interactions in coinfections not only requires new approaches to their timely identification and control, but also generates new biotechnology and strategies for combating of coinfection development around the world.

**Keywords:** coinfection, viral-bacterial interaction, respiratory infections, carcinogenesis, HIV-associated bacteria, the treatment and prevention of coinfections

*Correspondence Author:*

Balmasova Irina P., Doctor of medical sciences, Professor, Moscow State University of Medicine & Dentistry named by A.I. Evdokimov, 20, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473. E-mail: iri.balm@mail.ru

Balmasova I.P. ORCID 0000-0001-8194-2419

Malova E.S. ORCID 0000-0001-5710-3076

Sepiashvili R.I. ORCID 0000-0001-6091-1381

Received 09.02.2018

Accepted 16.03.2018