

УДК 579.887.11(616-076:611-018.54)616.24-002.5

DOI: 10.12737/article_5b975abf813ab8.91657125

МИКОПЛАЗМЫ: БИОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

В.М.Катола

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1

РЕЗЮМЕ

Дана общая характеристика класса *Mollicutes* семейства *Mycoplasmataceae*, распространение и источники микоплазменной инфекции, ее клинические особенности и методы диагностики. При сканирующей электронной микроскопии плазмы крови больных с тяжелым течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и обсеменения выявлены элементарные тельца не идентифицированных L-форм бактерий и нитевидные ветвящиеся формы с различными структурами на поверхности, предположительно, клетки микоплазм. Все эти образования совместно с микобактериями туберкулеза формируют суперинфекцию, которая является причиной прогрессирования и исхода туберкулезного процесса.

Ключевые слова: микоплазмы, электронная микроскопия, плазма крови, элементарные тельца, нитевидные структуры, туберкулез легких.

SUMMARY

MYCOPLASMAS: BIOLOGY, DISTRIBUTION AND ROLE IN PATHOLOGY

V.M.Katola

Institute of Geology and Nature Management of Far
Eastern Branch RAS, 1 Relochny Lane,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The general characteristics of the *Mollicutes* class of the family *Mycoplasmataceae*, the distribution and sources of mycoplasma infection, its clinical features and diagnostic methods are given. In scanning electron microscopy of blood plasma in patients with severe fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in the phase of infiltration and seeding, elementary bodies of unidentified L-forms of bacteria and filamentous branching forms with various structures on the surface, presumably cells of mycoplasmas, were identified. All these formations together with mycobacterium tuberculosis form superinfection, which is the cause of the progression and outcome of the tuberculosis process.

Key words: mycoplasmas, electron microscopy, blood plasma, elementary bodies, filamentary structures, pulmonary tuberculosis.

Микоплазмы, выделенные в 1898 году Е.Нокар и Е.Ру в лаборатории Луи Пастера как неизвестные возбудители смертельной плевропневмонии крупного рогатого скота, заселяют все живые существа на Земле. Несмотря на то, что они являются промежуточной формой между вирусами и бактериями, их отнесли к

классу *Mollicutes* («мягкокожие»), семейству *Mycoplasmataceae*, в котором по существующей классификации выделено два рода. Род *Mycoplasma*, объединяющий свыше 100 видов, и род *Ureaplasma*, включающий лишь 3 вида. Из всех известных видов потенциально опасны *Mycoplasma pneumonia*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* и *U. parvum*. Так, *M. mycoides* патогенна для крупного рогатого скота, *M. arthritidis* поражает суставные сумки кроликов, крыс и мышей, *M. gallisepticum* вызывает заболевания дыхательных путей у кур, *Spiroplasma citri* повреждает цитрусовые растения. Заболевания респираторных и мочеполовых путей у человека связаны с *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. species* и *Ureaplasma urealiticum*, а *M. incognita* выделена у больных СПИД [1, 6, 8, 10, 12].

Все микоплазмы представляют собою округлые, овальные, кольцевидные, разветвленные нитевидные и коккобациллярные клетки размером от 150 до 700 нм (рис. 1, 2). Они не имеют клеточной стенки, жгутиков и спор, делятся бинарно, почкованием и фрагментацией с высвобождением в нитях множества репродуктивных телец. Микоплазмы – мембранные и внутриклеточные паразиты со сложной молекулярной структурой, быстро передвигающиеся от клетки к клетке, используя для питания клеточный холестерин или другие стерины [2, 17]. В отличие от вирусов и хламидий микоплазмы могут размножаться в неклеточной среде. Они обладают высокой чувствительностью к ультразвуку, замораживанию и оттаиванию, антибиотикам тетрациклинового ряда, макролидам и фторхинолонам и резистентностью к пенициллину, стрептомицину и сульфаниламидам. Их генетический аппарат в четыре раза меньше, чем у *Escherichia coli*. Например, *M. genitalium* состоит из 482 генов, содержащих 582 970 пар оснований на кольцевой хромосоме [16]. В ходе эволюции микоплазмы адаптировались к паразитическому образу жизни и приобрели способность стимулировать либо супрессировать иммунные реакции хозяина [7, 11, 17]. Класс *Mollicutes* широко распространен в природе, организме человека, животных и растений. Многие его виды выделены из горячих источников, каменного угля, бактерий и грибов (рис. 3, 4). Наряду с бактериями, грибами и вирусами *M. hominis*, *M. orale*, *M. arginini* и *Acholeplasma laidlawii* активно загрязняют культуры клеток [13, 14, 15].

В здоровом организме человека обитает 11-16 видов микоплазм, которые передаются воздушно-капельным, половым и вертикальным (от матери) путями. Контактное-бытовое заражение через предметы быта, медицинский инструментарий и нательное белье пока не доказано. Существуя и размножаясь в орга-

низме, эти бактерии вызывают заболевания лишь при отсутствии другого патогена и только на фоне угнетенной иммунной системы. Заодно могут поражать сердечно-сосудистую и скелетно-мышечную системы, печень, формировать конкременты в почках и мочевом пузыре, быть причиной бронхиальной астмы, полиартритов и др. С учетом локализации возбудителя и развития патологии выделяют: 1) респираторный микоплазмоз – острый инфекционно-воспалительный процесс дыхательных путей, вызываемый *M. pneumoniae*; 2) урогенитальный микоплазмоз – инфекционно-воспалительное заболевание, провоцируемое *M. hominis* и *M. genitalium* и часто возникающее при гонорее, трихомонозе и гинекологических болезнях; 3) генерализованный микоплазмоз вследствие гематогенного распространения возбудителя. Однако выделить его из крови культуральным методом не удается, хотя в опытах *in vitro* в сыворотке крови человека при 37°C клетки *M. hominis*, их ДНК и антигены сохраняют жизнеспособность в течение 12 суток, внутриклеточная ДНК – на протяжении всего срока наблюдения (40 суток) [9]. Особенностью микоплазменных инфекций является бессимптомное течение, рецидивы (возбудитель сохраняется в организме при антибиотикотерапии), его участие в составе *mixt*-инфекций и в качестве синергиста других патогенных бактерий.

Диагностика микоплазмозов затруднена, поскольку световой микроскопией их агенты не выявляются, микробиологическое выделение из природных источников и биоматериала (мокроты, плевральной жидкости, ткани легких и пр.) почти не применяется, так как для этого требуются питательные среды, содержащие сыворотку крови человека, крупного рогатого скота, лошадей либо кроликов, дрожжевой экстракт, асцитическую жидкость, смесь холестерина с сывороточным альбумином и др. Преимущественно используются методы серотипирования (иммуноферментный анализ, реакция связывания комплемента и реакция непрямой иммунофлюоресценции), полимеразная цепная реакция и тест ELISA – преобладание в парных сыворотках крови титров IgA и IgG в острую стадию заболевания и в период реконвалесценции.

Учитывая, что микоплазмы способны вызывать глубокие патологические процессы в организме человека и с трудом диагностируются, решено с помощью сканирующей электронной микроскопии исследовать плазму крови пациентов с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

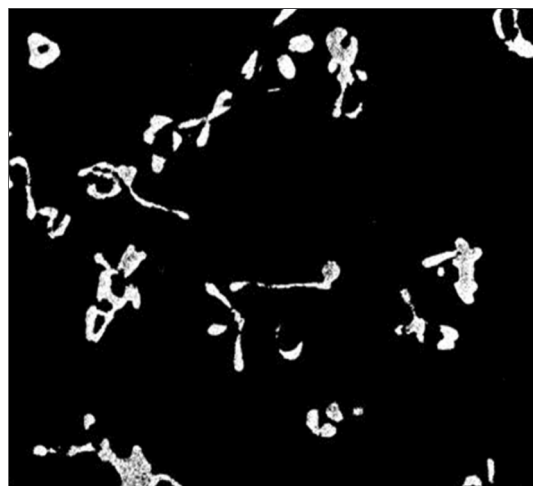
Плазма крови от двух пациентов, госпитализированных в Амурской областной противотуберкулезный диспансер по поводу фиброзно-кавернозной формы туберкулеза легких в фазе инфильтрации и обсеменения с двусторонней деструкцией легочной ткани, интоксикацией и выделением микобактерий туберкулеза, была доставлена в лабораторию биогеохимии Института геологии и природопользования ДВО РАН для электронномикроскопического исследования. Одну каплю

плазмы (0,1 мл) наносили на липкую поверхность ленты, прикрепленной к торцу предметного столика электронного микроскопа. Полученные препараты просушивали в стерильной чашке Петри, напыляли углеродом в вакуумной установке ВУП-4 и просматривали в сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM 35C (Япония).

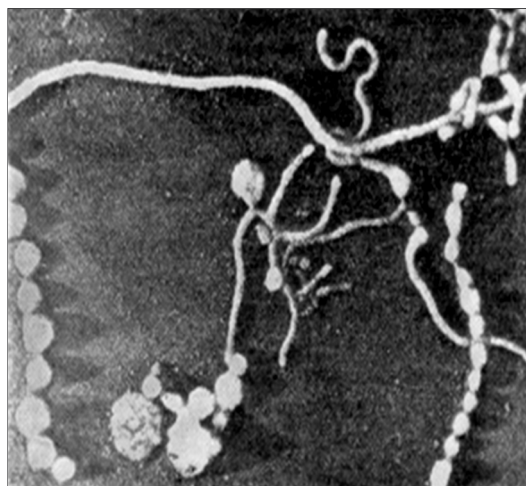
Результаты исследования и их обсуждение

Из рисунков 5 и 6 видно, что в исследуемой плазме крови пациентов на фоне множества элементарных телец, ранее описанных нами как элементарные тельца L-форм бактерий [4], четко просматриваются электронноплотные, различной длины и ширины прямые и петлевидные ветвящиеся нитевидные формы (образования, структуры) с полиморфными элементарными телами на своей поверхности и за ее пределами. К сожалению, они не были идентифицированы современными диагностическими методами. К тому же, подобные нитевидные структуры мы ни разу не обнаруживали при просмотре плазмы крови пациентов с очаговым, инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [5]. Однако на основании многочисленных литературных источников и электронных микрофотограмм [1, 6, 7, 8, 10, 17] предполагаем, что эти образования не что иное, как микоплазмы. У клинически здоровых людей при отсутствии признаков патологического воспалительного процесса они бессимптомно персистируют («дремлют») и выявляются при профилактических осмотрах и скрининговых исследованиях. Размножаясь и накопившись в месте входных ворот, микоплазмы попадают в кровь, осуществляют гемолиз, инфицируют нейтрофилы с макрофагами и опосредуют незавершенный фагоцитоз. Сохраняя таким образом жизнеспособность, они распространяются по всему организму и в виде самостоятельной нозологической формы могут проявляться симптомами ОРВИ, трахеобронхита, начинаться как острая пневмония, цистит, простатит, эндометрит, могут вызвать преждевременное прерывание беременности, раннюю детскую смертность и др.

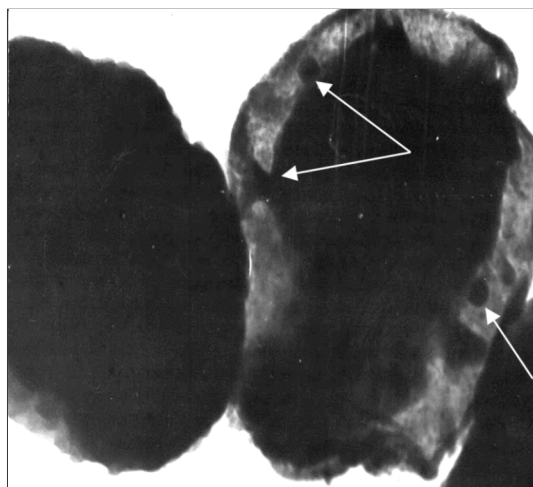
По клиническим, рентгенологическим и патоморфологическим изменениям туберкулез легких и респираторный микоплазмоз мало чем различаются. Между тем, известно, что при неблагоприятных условиях присутствующие в организме микоплазмы способны угнетать иммуносупрессию, активизировать вспышку туберкулезного процесса, деструкцию и осложнения. В наших случаях выявленные в плазме крови предполагаемые микоплазмы в ассоциации с элементарными тельцами L-форм неизвестных бактерий и первоначальным этиологическим агентом (микобактериями) у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких сформировали эндогенную смешанную суперинфекцию, которая спровоцировала прогрессирование туберкулезного процесса с неутешительным исходом. Именно похожее скоротечное течение туберкулеза легких со склонностью к летальному исходу наблюдается у ВИЧ-инфицированных лиц.



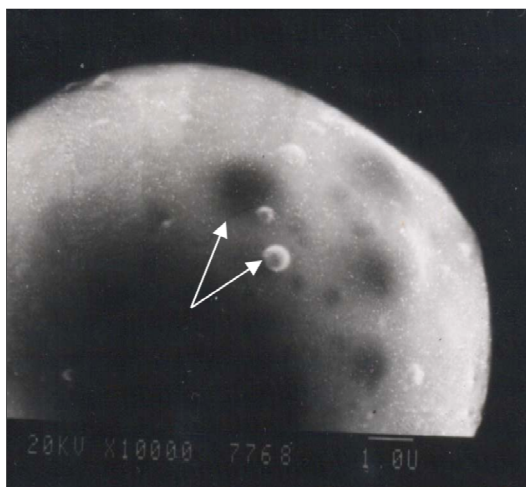
1



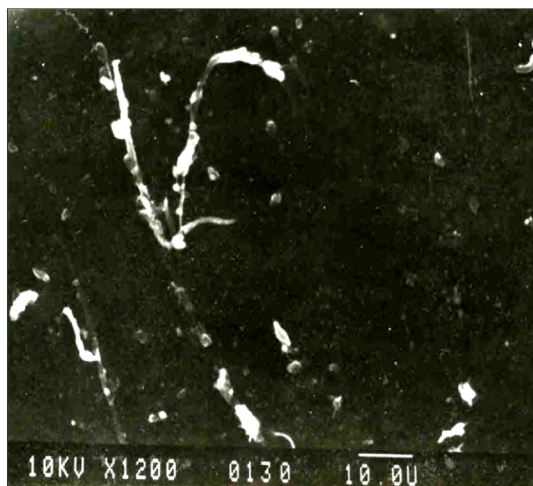
2



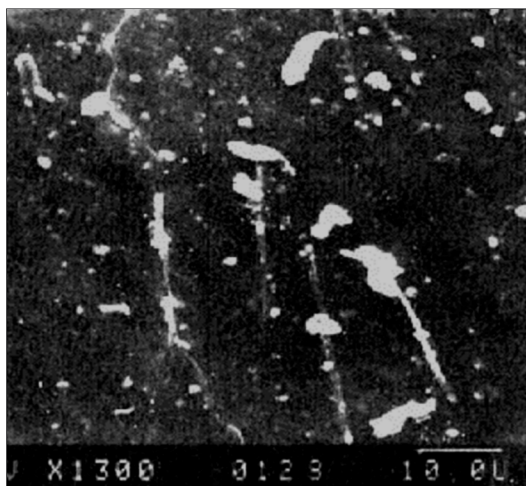
3



4



5



6

Рис. 1-6. Сканирующая электронная микроскопия: 1 – растущие в питательном растворе микоплазмы бронхопневмонии крыс (микрофотография Е.Клейнбергер-Нобель, 1955); 2 – *Mycoplasma mycoides* (по Броку, 1970, ×20000); 3-4 – микоплазмы внутри и на поверхности спор *Penicillium canescens* (рис. В.М.Католы [3], ×10000); 5-6 – элементарные тельца L-форм бактерий и нитевидные формы в плазме крови больных прогрессирующим фибринозно-кавернозным туберкулезом легких незадолго до смерти (×1200 и 1300, соответственно).

В заключение отметим, что согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (2006 год) микоплазмоз самостоятельным заболеванием не называется и такой термин в медицинской практике официально не используется. Однако о микоплазмах все-таки необходимо помнить и упреждать их возмож-

ное отрицательное влияние, в первую очередь, у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких. С этой целью желательно антибактериальную химиотерапию дополнять антибиотиками, эффективно действующими на микоплазмы.

Выводы

1. Электронномикроскопическое исследование плазмы крови пациентов с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких обнаружило, наряду с множеством элементарных телец L-форм бактерий, различные нитевидные образования с крупными телами на поверхности и за их пределами, которые, предположительно, являются клетками микоплазм.

2. В организме пациентов с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких распространена смешанная эндогенная суперинфекция, совокупно сформированная микобактериями туберкулеза, элементарными тельцами L-форм бактерий и микоплазмоподобными прокариотами.

3. Смешанная эндогенная суперинфекция является ведущей причиной прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, не поддающегося лечению и заканчивающегося фатальным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борхсениус С.Н., Чернова О.А. Микоплазмы. Л.: Наука, 1989. 156 с.

2. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вонский М.С. Микоплазмы: молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика. СПб.: Наука, 2002. 319 с.

3. Катола В.М. Микоплазмоподобные бактерии – контаминанты микромицетов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.29. С.45–48.

4. Катола В.М. Бактериальные формы в плазме крови здоровых людей // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011. №19. С.41–44.

5. Катола В.М. Морфотипы микобактерий, циркулирующих в плазме крови больных активным туберкулезом легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.49. С.46–50.

6. Коваленко Я.Р. Микоплазмозы животных. М.: Колос, 1976. 302 с.

7. Левина Г.А., Бархатова О.И., Горина Л.Г., Гамова Н.А. Гончарова С.А. Миллер Г.Г. Раскова Т.М. Растегаева И.Н., Селиверстова Н.А., Раковская И.В. Необычные формы персистенции *Mycoplasma hominis* в организме инфицированных людей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. №4. С.104–109.

8. Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека. Руководство для врачей. М., 1999. 36 с.

9. Раковская И.В., Бархатова О.И., Балабанов Д.Н., Горина Л.Г., Гончарова С.А., Гамова Н.А. Длительность сохранения жизнеспособных клеток, ДНК и антигенов *Mycoplasma hominis* и уреоплазм в сыворотке крови человека при 37°C // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. №11. С.40–42.

10. Тимаков В.Д., Каган Г.Я. L-формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae* в патологии. М.: Медицина, 1973. 392 с.

11. Чернова О.А. Биохимические и молекулярно-генетические аспекты персистенции микоплазм у чело-

века // Успехи биологической химии. 1999. Т.39. С.103–140.

12. Bové J. B. Molecular features of Mollicutes // Clin. Infect. Dis. 1993. Vol.17, Suppl.1. P.10–31.

13. Chen T.R. In situ detection of *Mycoplasma* contamination in cell cultures by fluorescent HOECHST 33258 stain // Exp. Cell Res. 1977. Vol.104, №2. P.255–262.

14. Chernov V.M., Chernova O.A., Sanchez-Vega J.T., Kolpakov A.I., Ilinskaya O.N. *Mycoplasma* Contamination of Cell Cultures: Vesicular Traffic in Bacteria and Control over Infectious Agents // Acta Naturae. 2014. Vol.6, №3. P.42–51.

15. Hay R.J., Macy M.L., Chen T.R. *Mycoplasma* infection of cultured cells // Nature. 1989. Vol.339. P.487–488.

16. Hutchison C.A., Montague M.G. *Mycoplasmas* and the minimal genome concept // Molecular Biology and Pathogenicity of *Mycoplasmas* / S.Razin, R.Herrmann, eds. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers'. 2002. pp.221–254.

17. Razin S., Yogeve D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998. Vol.62, №4. P.1094–1156.

REFERENCES

1. Borhsenius S.N., Chernova O.A. *Mycoplasmas*. Leningrad: Nauka; 1989 (in Russian).

2. Borhsenius S.N., Chernova O.A., Chernov V.M., Vonskiy M.S. *Mycoplasmas: molecular and cell biology, interaction with the immune system of mammals, pathogenicity, diagnostics*. St. Petersburg: Nauka; 2002 (in Russian).

3. Katola V.M. *Mycoplasma* like bacteria are microfungi contaminants. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2008; 29:45–48 (in Russian).

4. Katola V.M. Bacteria in blood plasma of healthy people. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2011; 19:41–44 (in Russian).

5. Katola V.M. Morphological types of mycobacteria circulating in blood plasma of patients with active pulmonary tuberculosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 49:46–50 (in Russian).

6. Kovalenko Ya.R. *Mycoplasmosis of animals*. Moscow: Kolos; 1976 (in Russian).

7. Levina G.A., Barkhatova O.I., Gorina L.G., Gamova N.A. Goncharova S.A. Miller G.G. Raskova T.M. Rastegaeva I.N., Seliverstova N.A., Rakovskaya I.V. Unusual forms of persistence *Mycoplasma hominis* in organism of infected humans. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii* 2012; 4:104–109 (in Russian).

8. Rakovskaya I.V. *Mycoplasma* and mycoplasmosis. Moscow; 1999 (in Russian).

9. Rakovskaia I.V., Barkhatova O.I., Balabanov D.N. Gorina L.G., Goncharova S.A., Gamova N.A. Duration of preservation of viable cells, DNA, and antigens of *Mycoplasma hominis* and ureaplasmas in human serum at 37 degrees C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2008; 11:40–42 (in Russian).

10. Timakov V.D., Kagan G.Ya. L-form bacteria and

the family Mycoplasmataceae in pathology. Moscow: Meditsina; 1973 (in Russian).

11. Chernova O.A. Biochemical and molecular genetic aspects of human mycoplasma persistence. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 1999; 39:103–140 (in Russian).

12. Bové J. B. Molecular features of Mollicutes. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17(Suppl.1):S10–31.

13. Chen T.R. In situ detection of Mycoplasma contamination in cell cultures by fluorescent HOECHST 33258 stain. *Exp. Cell Res.* 1977; 104(2):255–262.

14. Chernov V.M., Chernova O.A., Sanchez-Vega J.T., Kolpakov A.I., Ilinskaya O.N. Mycoplasma Contamination

of Cell Cultures: Vesicular Traffic in Bacteria and Control over Infectious. *Acta Naturae* 2014; 16(3):42–51.

15. Hay R.J., Macy M.L., Chen T.R. Mycoplasma infection of cultured cells. *Nature* 1989; 339(6224):487–488.

16. Hutchison CA, Montague MG Mycoplasmas and the minimal genome concept. In: S.Razin, R.Herrmann (eds). *Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002: 221–254.

17. Razin S., Yogeve D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998; 62(4):1094–1156.

Поступила 23.05.2018

Контактная информация

Виктор Моисеевич Катола,

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,

Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения РАН,

675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1.

E-mail: katola-amur@list.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor M. Katola,

MD, PhD, Leading staff scientist,

Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS,

1 Relochniy Lane, Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: katola-amur@list.ru