

УДК 576.809.7

## ПЕРСИСТЕНЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

О.В. Бухарин

*(Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург;  
e-mail: ikvs@mail.esoo.ru)*

### Адаптивные стратегии симбионтов

Организм человека — своеобразная и весьма специфическая экосистема — прекрасно освоена микробами. Количество микроорганизмов живущих и размножающихся как внутри организма, так и на его поверхности (коже) на несколько порядков превышает число клеток хозяина, что и дает основание рассматривать организм человека как универсальную и одновременно сложную экосистему, заполняемую микробами от рождения до старости, с определенной динамикой микромира в зависимости от смены условий существования индивидуума.

В процессе длительной эволюции между микробами и хозяином сложились далеко не однозначные отношения, которые интересуют как биологов, так и медиков с их различным подходом к оценке целесообразности такого симбиоза.

Симбиотические отношения микробов и человека представляют, вероятно, частный случай ассоциативного симбиоза, т.е. комплексной системы, основанной на взаимной поддержке симбионтов, хотя и с разными последствиями для них. Это новое направление в симбиологии — ассоциативная симбиология (Лобакова, 2006), определяющая комплексный многокомпонентный состав участников формирования симбиоза, — включает доминантного партнера (хозяина) и микробные минорные компоненты, обеспечивающие жизнеспособность симбиоза в целом. Естественно, целевые установки бактерий и хозяина при этом совершенно различны, так как основаны на степени относительной пользы, получаемой партнером от такого сосуществования.

В микробиологии определяют три основные категории ассоциаций симбиоза: комменсализм, мутуализм и паразитизм, хотя четкое разделение этих категорий может быть затруднено, так как одни и те же симбионты на разных этапах своего существования и при изменении условий жизни могут переходить из одной категории симбиотических отношений в другую. Рассмотрение этих симбиотических взаимоотношений в системе “паразит—хозяин”, базирующихся на адаптивных возможностях симбионтов, предполагает, что при паразитизме только возбудитель получает выгоду, а хозяину наносится вред. При комменсализме лишь один из партнеров извлекает для себя пользу без ущерба для друго-

го. Мутуализм — взаимовыгодное сообщество для обоих симбионтов. Таким образом, симбиоз — это существование гетерогенных систем в рамках единого сообщества.

Рассматривая паразитизм как образ жизни симбионтов, следует обратить внимание на биологическую целесообразность этих паразит-хозяинных отношений (Бухарин, 1999).

С точки зрения эволюции любая инфекция предъявляет свою собственную цену хозяину, беря одни и отвергая другие его ресурсы. Паразитирующие организмы “сталкиваются” с проблемами выживания не только в окружающей внешней среде, но и в адаптивно меняющейся среде хозяина, где они паразитируют и где хозяин контролирует инфекцию. Ответные реакции в виде воспаления, фагоцитоза, антительного ответа хозяина — это внушительные препятствия для патогена, который для выживания в клетке должен совершенствовать свои тактические приемы, уклоняясь от этих барьеров или преодолевая их.

Паразитирующие патогены научились справляться с ответной (защитной) реакцией хозяина. Для иллюстрации этого положения можно сослаться на микобактерии туберкулеза, которые во избежание воздействия ответной реакции хозяина выживают в инфекционных гранулемах, локализованных в организме. Антигенные изменения спирохет при инфекции способствуют тому, что ответная (антительная) реакция хозяина становится неэффективной за счет неспецифичности. Быстрая репликация холерного вибриона приводит к возникновению острого инфекционного процесса — холеры, когда иммунитет хозяина еще не успевает включиться в его защиту. Приведенные примеры убеждают в том, что взаимоотношения паразита и хозяина не статичны, а, напротив, динамичны. Паразитирующий микроорганизм заставляет хозяина адаптироваться к его изменениям, но это не исключает и факта, что хозяин, постоянно адаптирующийся к паразиту благодаря своим защитным системам, ставит перед ним новые проблемы выживания.

Биологический смысл взаимоотношений хозяина и паразита определяет динамику этого конфликта между симбионтами, где заболевание хозяина — лишь один из возможных результатов.

### Персистенция бактерий в организме хозяина

Рассматривая микробное персистирование в широком смысле слова как способность микробов выживать в нашем опасном мире, мы должны признать, что этот физиологический феномен универсален как для патогенов, так и представителей индигенной микрофлоры. Эта же универсальность сохраняется для различных биообъектов внешней среды, включая и человека с его защитной иммунной системой, являющегося прекрасной экосистемой для микроорганизмов.

Сегодня совершенно очевидно, что персистенция микроорганизмов, включая и нормофлору, — это образ жизни бактерий в организме. Естественно, что паразиту выгодно осуществить свою персистенцию без прямого поражения хозяина, без манифестных признаков болезни, когда говорят о состоянии “сбалансированной патогенности”. Вопрос в том, что это состояние отражает: отбор возросшего уровня генетически определенной устойчивости в популяции хозяина или эволюционно закрепившуюся норму, где “несбалансированная патогенность” — следствие перехода патогена к новому (неестественному) хозяину (Mims et al., 1993).

Не исключено, что длительное переживание бактерий в организме хозяина, носящее название “персистенция” (от лат. *persistere* — оставаться, упорствовать), вероятно, следует рассматривать как форму симбиоза микробов и организма человека.

Персистирование микроорганизмов обусловлено состоянием их индифферентности к воздействующим внешним факторам физико-химической природы, обеспечением стабильных антагонистических эффектов в биоценозе и сохранением жизнеспособности популяции за счет приобретения ею устойчивости к защитным механизмам хозяина. Только при соблюдении этих основных условий бактериальная клетка имеет право на выживание, право на персистенцию. Следует признать, что эти постулаты персистенции микроорганизмов в известной степени созвучны выделенным в свое время Чарльзом Дарвином формам отбора, включавшим: межвидовую, внутривидовую борьбу и борьбу с неблагоприятными факторами среды — краеугольным камням концепции “борьбы за существование”, теории “естественного отбора Дарвина—Уоллеса” (Сергиев, 2003).

Устойчивое сосуществование с хозяином возможно при наличии определенных биологических свойств микроорганизмов, способных противостоять защите хозяина. Иными словами, речь идет о существовании персистентных характеристик, направленных на инактивацию механизмов резистентности хозяина. Именно такие условия, вероятно, наиболее приемлемы для большой группы бактерий, меняющих свое экологическое поле и создающих предпосылки как для формирования нормофлоры, так и бактерионосительства.

При блокировании бактериями защитных механизмов хозяина, т.е. освоении ими новой экологической ниши, определенную роль играют структурные особенности микробов. Если к тому же учесть жестко работающую систему “структура—функция”, то станут понятны те структурно-функциональные перестройки бактериальной клетки, которые она приобрела в процессе эволюции и постоянной адаптации к меняющейся экологической среде (Бухарин, 1999).

### Роль пептидогликана в бактериальной персистенции

Естественный природный биополимер микроорганизмов — пептидогликан, который присутствует только у прокариот и отсутствует в эукариотических клетках, является отличной иммунологической мишенью в организме хозяина, быстро определяющем чужеродную субстанцию. В ряде работ показан широкий спектр биологической активности бактериальных пептидогликанов, их участие в реализации специфических и неспецифических механизмов защиты (Dziarski, 1986; Neumer, Mayenburg, 1986). Теоретическое осмысление материала привело нас к выводу об основополагающей роли компонентов клеточной стенки бактерий, в частности пептидогликана, как основной структуры, которую следует изолировать от иммунной системы хозяина (Соколов, Бухарин, 1994; Бухарин, 1999), чтобы бактерии могли удержаться в организме и имели возможность персистировать.

Интересно, что этот биополимер возглавляет список важнейших бактериальных молекул, обладающих иммуномодулирующей активностью (Patrick, Larkin, 1995): пептидогликан, пептидогликолипиды, мурамилдипептид (субкомпонент пептидогликана), липополисахарид, липид А (субкомпонент липополисахарида), тейхоевые и липотейхоевые кислоты, экзотоксины (включая энтеро- и пирогенные токсины).

Рассматривая биологические функции бактериального пептидогликана в условиях симбиоза с хозяином, мы можем определенно утверждать, что этот биополимер является мощным раздражителем иммунной системы организма. Выявленные антигенные детерминанты пептидогликана объясняют, почему он оказался структурой с резко выраженной иммунологической активностью, далеко превосходящей другие структурные компоненты бактериальной клетки. Тезис о бактериальном пептидогликане как иммунологической мишени может быть подкреплен и его широкой чувствительностью ко многим факторам защиты хозяина, в отношении которых другие бактериальные компоненты обнаруживают высокую резистентность. Известно, что сапрофитические виды грампозитивных микроорганизмов с поверхностно расположенным (неэрани-

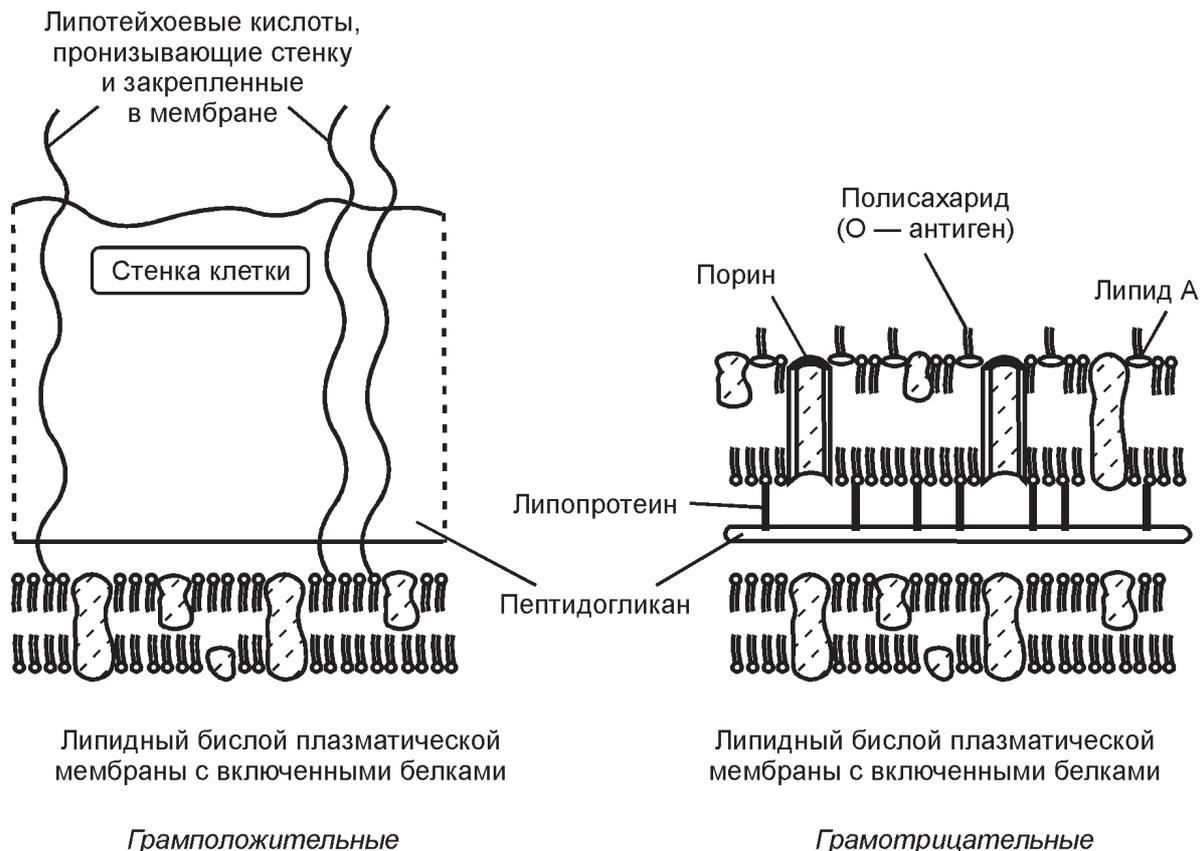


Рис. 1. Схема строения бактериальной клеточной стенки

рованным) пептидогликаном высокочувствительны к лизоциму, тогда как грамотрицательные клетки с экранированным пептидогликаном (при помощи липополисахаридного покрытия) оказываются устойчивы к литическому действию лизоцима (Бухарин, Васильев, 1974). Вероятно, это же объяснение лежит в основе известного факта о преимущественном внутриклеточном паразитировании грамотрицательных патогенов (с прикрытым пептидогликаном) в отличие от грампозитивных микроорганизмов (с открытым пептидогликаном) (рис. 1).

Если признать, что бактериальный пептидогликан является важнейшей иммунологической мишенью для организма хозяина, станет понятна его ключевая роль для понимания центрального вопроса инфекционной иммунологии — распознавания “своего” и “чужого” (Петров, 1976), а следовательно, и участие в феномене микробной персистенции. Отсюда следует, что любые адаптационные процессы бактериальной клетки, направленные на защиту (или изоляцию) пептидогликановой структуры клеточной стенки, по-видимому, можно рассматривать в качестве механизмов персистенции бактерий.

### Механизмы персистенции бактерий

Анализ имеющихся фактических материалов по выживанию микроорганизмов в хозяине убеждает, что в процессе взаимодействия обоих участников

инфекции у возбудителя эволюционно закрепились четыре способа защиты (изоляции) пептидогликана от факторов иммунитета: 1) экранирование клеточной стенки бактерий; 2) продукция секретируемых факторов, инактивирующих защиту хозяина; 3) образование форм с отсутствием (дефектом) клеточной стенки бактерий (L-формы, микоплазмы); 4) антигенная мимикрия (рис. 2).

При персистенции микробная клетка пытается защитить свой пептидогликан при помощи разнообразных “экранировочных” структур или путем выделения секретируемых факторов, инактивирующих механизмы клеточной и гуморальной защиты организма. Кроме прямой защиты бактерии пытаются “приспособить” (мимикрировать) свой пептидогликан для отвлечения от него антительного ответа хозяина, подражая структурным компонентам хозяина (среде обитания). И как крайняя мера — потеря пептидогликана вместе с клеточной стенкой в целях сохранения бактериальной клетки как вида, ибо в последующем возможна ее реверсия (восстановление).

Не исключено, что и нормофлора здорового человека включает эти же механизмы персистенции, хотя, возможно, существуют и другие пути поддерживаемого симбиоза бактерий в организме человека, в частности за счет снижения иммунологической “агрессивности” бактерий.

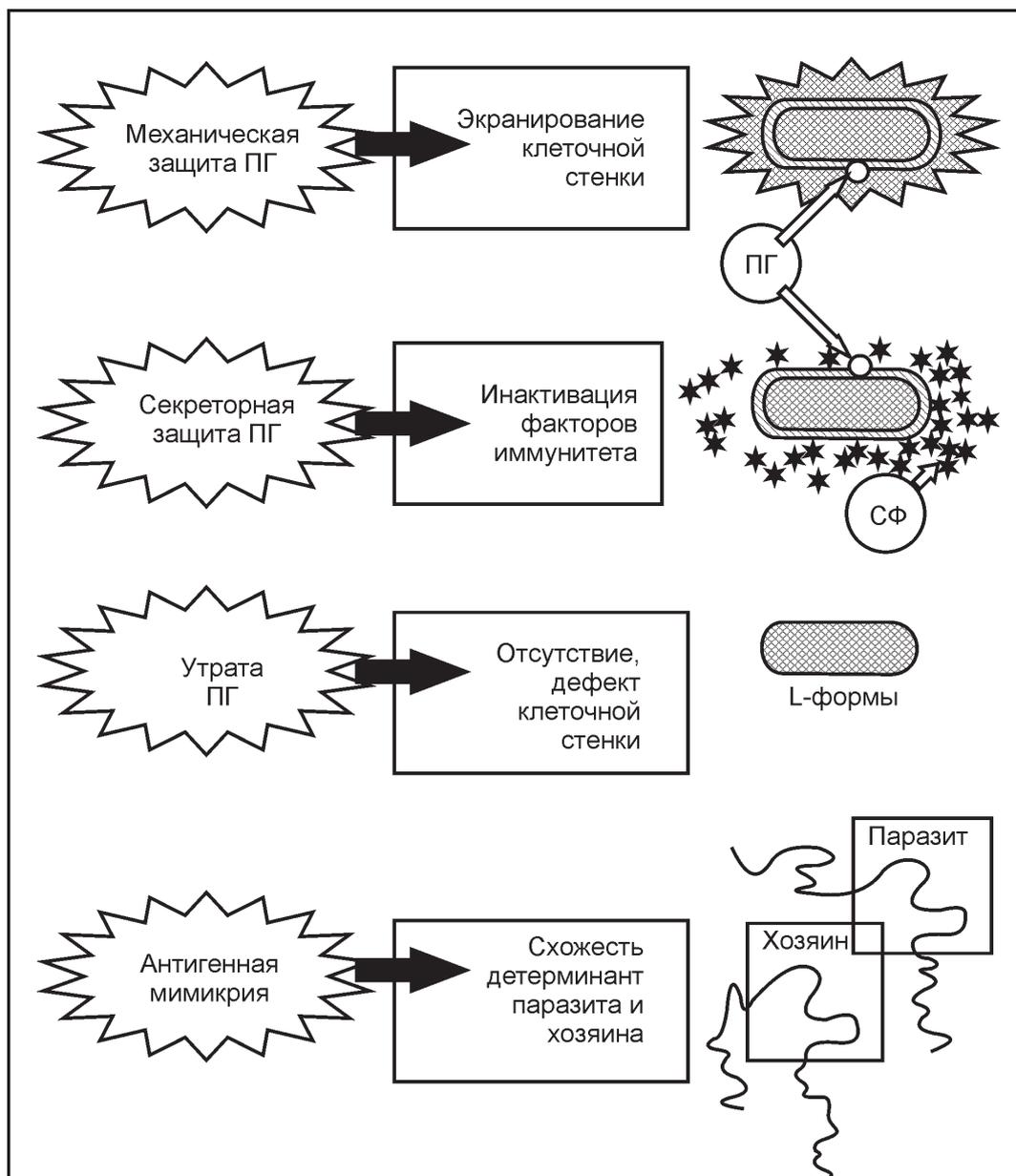


Рис. 2. Механизмы персистенции бактерий

Наиболее “прорывной” областью исследований является выявление у бактерий новых факторов инактивации соответствующих защитных субстратов хозяина. В основном это секретируемые протеазы, обеспечивающие микроорганизмам выживание в экосистеме “человек—бактерии”. Обнаружение у бактерий антилизосимной активности, специфически инактивирующей лизоцим хозяина, выявило широкую частоту встречаемости этого признака. Экспериментально-клинические материалы позволили отнести антилизосимный тест (АЛА фактор) к маркерам персистенции бактерий (Бухарин, 1999).

Ген АЛА Kl. pneumoniae оказался конъюгативной плазмидой, которую бактерии передавали в *E. coli*, *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Proteus* и др. виды энтеробактерий. Передача АЛА плазмиды сообщала штаммам устойчивость к пере-

вариванию в макрофагах (Петровская, Маракуша, 1987).

“Антиинтерфероновая” активность бактерий выявлена у большой группы грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Erwinia*, *Serratia*, *Gafnia*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Bordetella*). Частота выявления этого признака бактерий находилась в тесной зависимости от источника выделения микроорганизма и мало коррелировала с его видовой принадлежностью. Штаммы энтеробактерий, выделенные от больных лиц, обладали данным признаком в 90,4—100% случаев, тогда как среди штаммов, изолированных от здоровых лиц и из внешней среды, этот показатель соответственно был снижен до 16,1 и 1,6%. “Антиинтерфероновый” признак — автономное свойство

микроорганизмов, предназначенное для целенаправленного, специфического инактивирования бактерицидной фракции человеческого лейкоцитарного интерферона. Бактерицидный фактор был выделен в электрофоретически гомогенном состоянии. Он представлял гистоноподобный термостабильный белок с молекулярной массой 11—11,5 кД, изоэлектрической точкой 10,5—11,0, низким коэффициентом экстинкции и обладал высокой антибактериальной (бактерицидной) активностью широкого спектра действия, в связи с чем ему и было дано название “Интерцид”. МБК “Интерцида” для грамположительных бактерий колебалась от 0,05 до 1 мкг/мл, для грамотрицательных — в пределах 10—40 мкг/мл (Бухарин и др., 2005).

Ю.А. Брудастов (1992), изучавший антикомплементарную активность бактерий, выявил наличие этого признака у стафилококков, кишечных палочек и клебсиелл. Распространение изучаемого признака, как и его величина, нарастали в ряду окружающая среда—бактерионосители—больные. Отмечено повышение антикомплементарной активности в популяциях золотистых стафилококков при экспериментальной инфекции на мышах, обусловленное накоплением клонов, обладающих изучаемым свойством, в том числе и более выраженным.

Обнаружена антигистоновая активность бактерий — их способность инактивировать гистоны (Соколов, 1993), которые, как известно, принимают активное участие в структурно-функциональной организации хроматина и являются регуляторами иммунитета. Биологическое значение этого свойства у бактериальных клеток пока не совсем ясно, тем не менее к персистенции микроорганизмов оно имеет непосредственное отношение.

Выделение из тромбоцитов человека антимикробного тромбоцитарного белка (бета-лизина) позволило использовать его в качестве субстрата и определить у микроорганизмов (преимущественно грамположительного ряда) как антитромбоцитозную активность. Она была зарегистрирована у 80—92% стафилококков, выделенных от бактерионосителей и больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. У штаммов, выделенных от бактерионосителей в сравнении с больными, отмечена более высокая экспрессия признака.

Сходная закономерность наблюдалась и в отношении антикарнозиновой активности стафилококков, определяемой по способности микроорганизмов инактивировать природный дипептид организма — карнозин. Была установлена высокая выраженность признака у стафилококков, выделенных от носителей, по сравнению с больными (Бухарин и др., 1999). В экспериментальных условиях на клеточных моделях взаимодействия стафилококков с клетками эпителия слизистой оболочки воздухоносных путей крыс были получены доказатель-

ства участия антикарнозиновой активности стафилококков в феномене персистенции.

Внимание исследователей обращено и на способность микроорганизмов при попадании в организм хозяина обеспечивать себя ионами железа, так как сорбируя железо из среды обитания, бактерии лучше противостоят неблагоприятным факторам воздействия и получают преимущества в конкурентной борьбе. Вероятно, этот тезис справедлив не только для патогенов, но и в какой-то степени для нормальной микрофлоры. Изучение адаптации микроорганизмов к антимикробному действию железосвязывающего гликопротеина из семейства трансферринов — лактоферрина, участвующему в ряде гомеостатических функций организма, позволило выявить наличие у бактерий антилактоферриновой активности (Бухарин и др., 2000; Вальшева, 2005), а в последующем и антигемоглобиновую активность, имеющую прямое отношение к персистенции бактерий (Ханина, 2006). Оказалось, что частота и уровень экспрессии антигемоглобиновой активности (АНвА) связаны с видовой принадлежностью и особенностями экологии микроорганизмов. Установлен феномен внутриэритроцитарного расположения бактерий. Стафилококки с высоким уровнем АНвА, локализуясь и размножаясь внутри эритроцитов, разрушали гемоглобин, тогда как бактерии с низкой АНвА, хотя проникали в эритроциты, но подвергались внутри эритроцитов деструктивным изменениям. Спектральный анализ молекулы гемоглобина показал, что штамм с высоким уровнем АНвА в сравнении со штаммом с низкой АНвА, вызывал наиболее выраженные конформационные изменения в белковой и гемовой части гемоглобина, а также усиление метгемоглобинообразования.

### **Колонизационная резистентность организма**

Симбиотическое сообщество человека и бактерий нередко рассматривают как комплексную регуляторную систему, которая держит под контролем потенциально патогенные эндогенно и экзогенно проникающие возбудители. Это удается хозяину при помощи колонизационной резистентности, поддерживаемой индигенной микрофлорой (рис. 3). Если учесть, что сообщество организма человека и бактерий является жизненно важным функциональным полем, то становится понятно, что колонизационную резистентность хозяина следует рассматривать как физиологический феномен, направленный на поддержание микрoэкологического гомеостаза в результате симбиотических взаимодействий организма и его автохтонной микрофлоры.

Колонизационная резистентность организма — это важнейшее патогенетическое звено хозяина, предопределяющее дальнейший исход инфекции. Комплексная система “человек — микроорганизмы” может дать “сбой”, принимая форму синдрома нару-

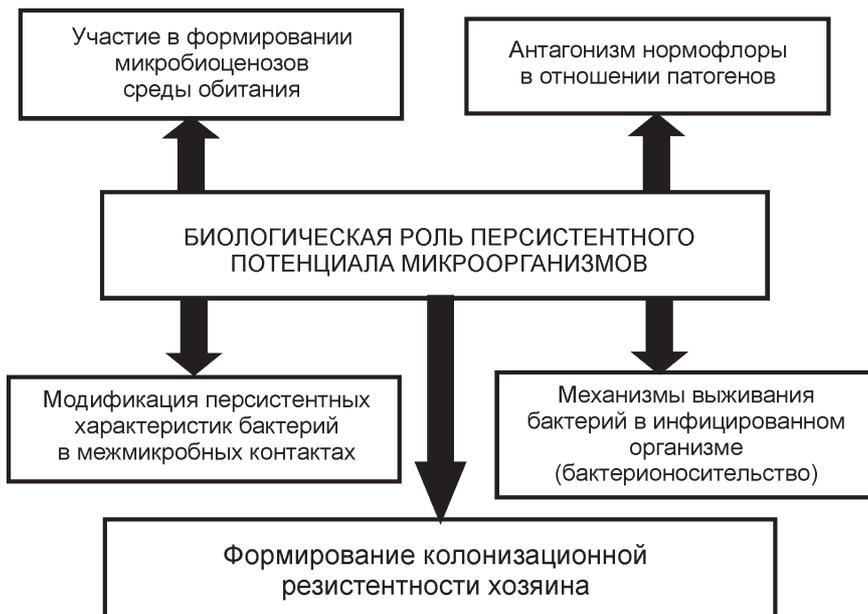


Рис. 3. Биологическая роль персистентного потенциала микроорганизмов

шения колонизационной резистентности. Провоцирующими факторами нередко выступают экстремальные воздействия и различного рода измененные условия обитания человека, под воздействием которых происходят выраженные изменения в нормофлоре — снижение количества бифидобактерий и лактобацилл. Степень выраженности дисбиотической перестройки микробной флоры определяется исходным состоянием микроэкологического статуса (Ильин и др., 2005).

Рассматривая нормальную микрофлору организма в качестве “первой линии обороны” хозяина, вероятно, следует признать, что для каждого биотопа хозяина существует свой “ключевой” вид (виды) индигенной микрофлоры, обладающей универсальным набором характеристик микробного антагонизма в защите своего биотопа.

Подтверждением тому служат многочисленные примеры. Для кишечной автохтонной микрофлоры не отрицается роль бифидобактерий, лактобацилл и типичных эшерихий, для женского репродуктивного тракта лактобациллы существенны при устранении любых микроэкологических нарушений, для полости носа — это коринеформные бактерии и стафилококки, для зева — стрептококки.

Важно отметить, что формирование нормальной микрофлоры в биотопе во многом зависит от специфики участка, степени его защищенности от микробов. В разных биотопах эту функцию защиты хозяина осуществляют различные субстраты. В полости носа — это дипептид карнозин, в женском репродуктивном тракте — лактоферрин, в зеве — лизоцим, в желудочно-кишечном тракте в силу анатомических особенностей отделов — эти субстраты различны (лизоцим, секреторные иммуноглобулины А и др.). В связи с этим логично предпо-

жить, что нормальная микрофлора, равно как и патогены, должна уметь преодолевать основной физиологический барьер (субстрат) биотопа, не “раздражая” хозяина, чтобы закрепиться и выжить. И мы действительно отмечаем, что для стафилококков, выделяемых от бактерионосителей из полости носа, типична антикарнозиновая активность; для микроорганизмов, выделяемых из женского репродуктивного тракта, характерна антилактоферриновая активность; флора желудочно-кишечного тракта (в зависимости от его отделов) имеет антилизоцимную и антииммуноглобулиновую активности; бактерии, выделяемые из зева, инактивируют лизоцим.

Таким образом, при рассмотрении колонизационной резистентности организма, обуславливающей защиту хозяина от внедрения патогенов или накопления условно-патогенных бактерий в случае эндогенной инфекции, реализуется принцип экологической детерминированности персистирующих микроорганизмов (включая и нормальную индигенную флору), где роль экологического фактора существенно возрастает.

Сегодня трудно переоценить участие в этом симбиозе микробной компоненты, своеобразного “микробного органа”, который выполняет важнейшие функции для хозяина, участвуя в его колонизационной резистентности. Усиление защиты хозяина от аллохтонных микроорганизмов реализуется как за счет повышения естественной защиты организма, так и за счет антагонистических эффектов индигенной микрофлоры, что и положено в основу регуляции механизмов колонизационной резистентности. Естественно, воздействия самой различной природы (биотические, абиотические) — это важнейшие условия, модулирующие гомеостаз хозяина за счет бифункционального действия как на организм, так и населяющих его микробов (рис. 4).

Это положение оказалось приложимо для коррекции дисбиозов различных биотопов при помощи пробиотиков, пребиотиков, иммуномодуляторов, лекарственных растений и физиологических, немедикаментозных методов, составляющих основу патогенетической терапии. Физиологические подходы коррекции дисбиозов имеют ряд бесспорных преимуществ перед традиционными подходами рутинной терапии, хотя механизмы эффективного лечения остаются в ряде случаев нерасшифрованными.

В заключение следует отметить, что микробная персистенция или длительное выживание возбудителя в организме хозяина при инфекции — следст-



Рис. 4. Регуляторные механизмы персистенции бактерий

вие эволюционно закрепившихся взаимоотношений симбионтов в системе “паразит—хозяин”.

Уникальный биополимер бактерий — пептидогликан — важнейшая иммунологическая мишень для хозяина при инфекции. Способность микроорганизмов изолировать (защищать) свой пептидогликан от иммунной системы хозяина — основа для персистенции патогена, а механизмы защиты пептидогликана бактерий — это механизмы их персистенции.

Колонизационная резистентность организма — физиологическая, регуляторная система, контролирующая проникновение эндогенных и экзогенных патогенов, поддающаяся бифункциональной регуляции при помощи факторов различного генеза.

Колонизационная резистентность организма — физиологическая, регуляторная система, контролирующая проникновение эндогенных и экзогенных патогенов, поддающаяся бифункциональной регуляции при помощи факторов различного генеза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брудастов Ю. А. 1992. Антиккомплемментарная активность бактерий: Автореф. канд. дис. Челябинск.
- Бухарин О. В., Васильев Н. В. 1974. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск. 207 с.
- Бухарин О. В., Чернова О. Л., Матюшина С. Б. 1999. Способность стафилококков к инаktivации карнозина // Бюл. эксперимент. биол. и мед. № 5. 545—546.
- Бухарин О. В. 1999. Персистенция патогенных бактерий. М. 367 с.
- Бухарин О. В., Валышев А. В., Харитонов Т. В., Чернова О. Л., Киргизова С. Б. 2000. Способ определения антилактоферриновой активности микроорганизмов. Патент РФ № 2156807.
- Бухарин О. В., Гинцбург А. Л., Романова Ю. М., Эль-Регистан Г. И. 2005. Механизмы выживания бактерий. М. 367 с.
- Валышева И. В. 2005. Антилактоферриновая активность микроорганизмов: Автореф. канд. дис. Оренбург.
- Ильин В. К., Воложин А. И., Ви́ха Г. В. 2005. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания. М.

- Лобаква Е. С. 2006. Ассоциативная симбиология на примере растительных симбиозов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. № 4. 9—16.
- Петров Р. В. 1976. Иммунология и иммуногенетика. М. 338 с.
- Петровская В. Г., Маракуша В. Б. 1987. Ранние этапы инфекционного процесса (достижения и проблемы) // Микробиол. журн. № 10. 107—116.
- Сергиев В. П. 2003. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы: Актовая речь. М. 56 с.
- Соколов В. Ю. 1993. Антигистонозная активность бактерий // Бюл. эксперимент. биол. и мед. № 2. 180—183.
- Соколов В. Ю., Бухарин О. В. 1994. Связь структуры и функции бактерий в явлении микробной персистенции // Усп. совр. биологии. **114**. Вып. 2. 183—195.
- Ханина Е. А. 2006. Антигемоглобиновая активность микроорганизмов: Автореф. канд. дис. Оренбург.
- Dziarski R. 1986. Effects of peptidoglycan on the cellular components of the immune system biological properties of peptidoglycan // Biological Peptidoglycan. Berlin. P. 229—247.
- Mims C. A., Plaufer J. H., Roitt J. M. et al. 1993. Medical Microbiology. L. Mosby.

Heymer B., Mayenburg J.V. 1986. Biological activity of peptidoglycan in man // *Biological Peptidoglycan*. Berlin. P. 291—303.

Patrik S., Larkin M. 1995. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence. Chichester, England. 275 p.

#### **PERSISTENCE OF BACTERIAL PATHOGENS AS A PHYSIOLOGICAL PHENOMENON**

*O.V. Bukharin*

Complex ecosystem of humans and microbes has been presented as a associative symbiosis, based on a mutual support of symbionts with different consequences for them. Conditions for the persistence of bacteria have been defined: their resistance to the outdoor environment factors, antagonism in biocenosis and stability to host defence mechanisms.

The key role of bacterial peptidoglycane has been defined for their survival in infected organism, and the classification for persistent mechanisms of pathogens has been given. The group of bacterial secreted protease, providing microbial resistance to defence factors of an organism, has been described.

Host colonizing resistance has been presented as a physiological regulatory system, controlling bacterial penetration into an organism. Regulatory mechanisms for bacterial persistence have been discussed.