

УДК 577.21.004+579.843:616.34(477)

О. В. Петренко

## ПАТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ *VIBRIO* ТА ЇХ РОЛЬ У ВИНИКНЕННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

*Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л. В. Громашевського НАМН України, Київ*

Вивчення процесу еволюції патогенних властивостей бактерій — нагальна проблема мікробіології, розв'язання якої відкриває принципово нові можливості для вивчення причин появи генетичної різноманітності збудників інфекційних хвороб. Одним із модельних об'єктів вивчення еволюції геному і детермінант патогенності є мікроорганізми роду *Vibrio*.

Сьогодні виявлено понад 200 серогруп холерних вібріонів, які різняться за структурою О-антигену. Більшість холерних вібріонів, які пов'язані з епідеміями та пандеміями, належать до токсигенних варіантів серогруп *V. cholerae* O1 та O139 [1; 18; 21; 26]. Вібріони, які належать до інших серогруп або інших видів, зазвичай це *V. cholerae* non O1 та *V. parahaemolyticus*, викликають як поодинокі випадки, так і спалахи гострих кишкових інфекцій (ГКІ) [12; 22; 23; 25].

Специфічні особливості організації геному вібріонів забезпечують внутрішньовидову різноманітність, що дозволяє їм легко адаптуватися як в умовах навколишнього середовища, так і в організмі людини. Нині є актуальним перенесення генів

вірулентності за рахунок мобільних геномних елементів (МГЕ), що може призвести до виникнення нових токсигенних штамів у сприятливій для вібріонів водній екосистемі. Мобільні геномні елементи — плазміди, IS-елементи, транспозони, геномні острови, інтегриони, бактеріофаги — у своєму складі мають гени, які не впливають на життєдіяльність бактерій, але дають їм перевагу виживати у постійно змінюваних умовах навколишнього середовища [6]. Набуття клітинами бактерій нового генетичного матеріалу може призводити до зміни їх властивостей, і якщо такі зміни є корисними для нього, вони закріплюються у його геномі. Такі перенесення генетичного матеріалу призводять до розвитку еволюційних змін у бактеріях, але ці зміни не завжди виявляються корисними для людини [16; 17; 20; 25; 30].

У південних регіонах України постійно виділяються з об'єктів навколишнього середовища різні види вібріонів і реєструються періодичні спалахи ГКІ, у тому числі холера [1; 2; 5; 13; 14].

**Метою** даного огляду є вивчення поширеності основних

генів вірулентності, додаткових факторів патогенності у представників роду *Vibrio* та їх роль у виникненні ГКІ.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використані вітчизняні та іноземні наукові літературні джерела, монографії, статті, щорічні звіти про біологічні властивості та генетичні детермінанти вібріонів.

### Результати дослідження та їх обговорення

#### *Vibrio cholerae* O1

З'ясовано, що тільки вірулентні *V. cholerae* O1-серогрупи здатні викликати холеру, бо мають у своєму геномі повну «касету» генів вірулентності та здатні продукувати холерний екзотоксин СТ, який і викликає діарею. Епідемічна азіатська холера з'явилася на світовій арені у 1817 р., вийшовши за межі своєї батьківщини — Індії, тим самим спричинивши масові епідемії. Перші 6 пандемій азіатської холери (1817–1926) були викликані *V. cholerae* O1-серогрупи класичного біовару, а збудником 7-ї пандемії холери, яка почалася у 1961 р. і триває досі, стали холерні вібріони тієї ж

О1-серогрупи, але іншого біовару, названого Ель-Тор [21].

З часом відбулися ще одні суттєві зміни у *Vibrio cholerae*. У 1992 р. в Індії виник спалах холери, збудником якої була раніше невідома О139-серогрупа *V. cholerae*. Значний потенціал збудника нової серогрупи проявив себе у швидкому розповсюдженні у країні Південно-Східної Азії, Європи, Америки і викликав у багатьох занепокоєність, що *V. cholerae* О139 може стати збудником 8-ї пандемії [18; 21].

Таким чином, менше ніж за 150 років у збудника холери відбулася зміна біовару, а потім майже через 30 років і серогрупи. Сьогодні холера може бути викликана кількома патогенними варіантами холерного вібріона: *V. cholerae* О1-серогрупи

класичного і Ель-Тор біоварів (сероварів Інаба, Огава або Гікошима) та *V. cholerae* О139-серогрупи.

Незважаючи на значну морфологічну, антигенну і біохімічну схожість, класичні й Ель-Тор вібріони суттєво відрізняються один від одного за структурною організацією ключових генів вірулентності *ctxAB* і *tcp*, які входять до складу мобільних генетичних елементів — ниткоподібних фагів СТХФ та VPIФ відповідно, а також різним контролем регуляції експресії вказаних генів, кодуючи біосинтез холерного токсину СТ і токсинокоригувальних пілей адгезії — ТСР.

Молекулярно-генетичні дослідження та секвенування геному *V. cholerae* дало можливість виявити відмінності у

структурній особливості геному холерного вібріону різних біоварів (рис. 1).

Вібріони Ель-Тор мають від 1 до 8 копій профага СТХФ, який розташований на великій хромосомі. Типові гени даного профага мають дві ділянки — корову і RS2 (repeat sequence). Корова ділянка несе гени *ctxAB*, які кодують СТ, а також гени *zot*, *ace*, *cep*, *orfU*, *psh*, необхідні для морфогенезу фагових частин та їх секретії з клітини. При цьому білки Zot і Ace одночасно є додатковими токсинами, які також можуть викликати розвиток помірної діареї [11]. Ділянка RS2 містить три гени, з яких *rstA* потрібний для реплікації фага СТХФ, *rstB* — для специфічної інтеграції фага в хромосому, *rstR* кодує репресор, який забороняє транскрип-

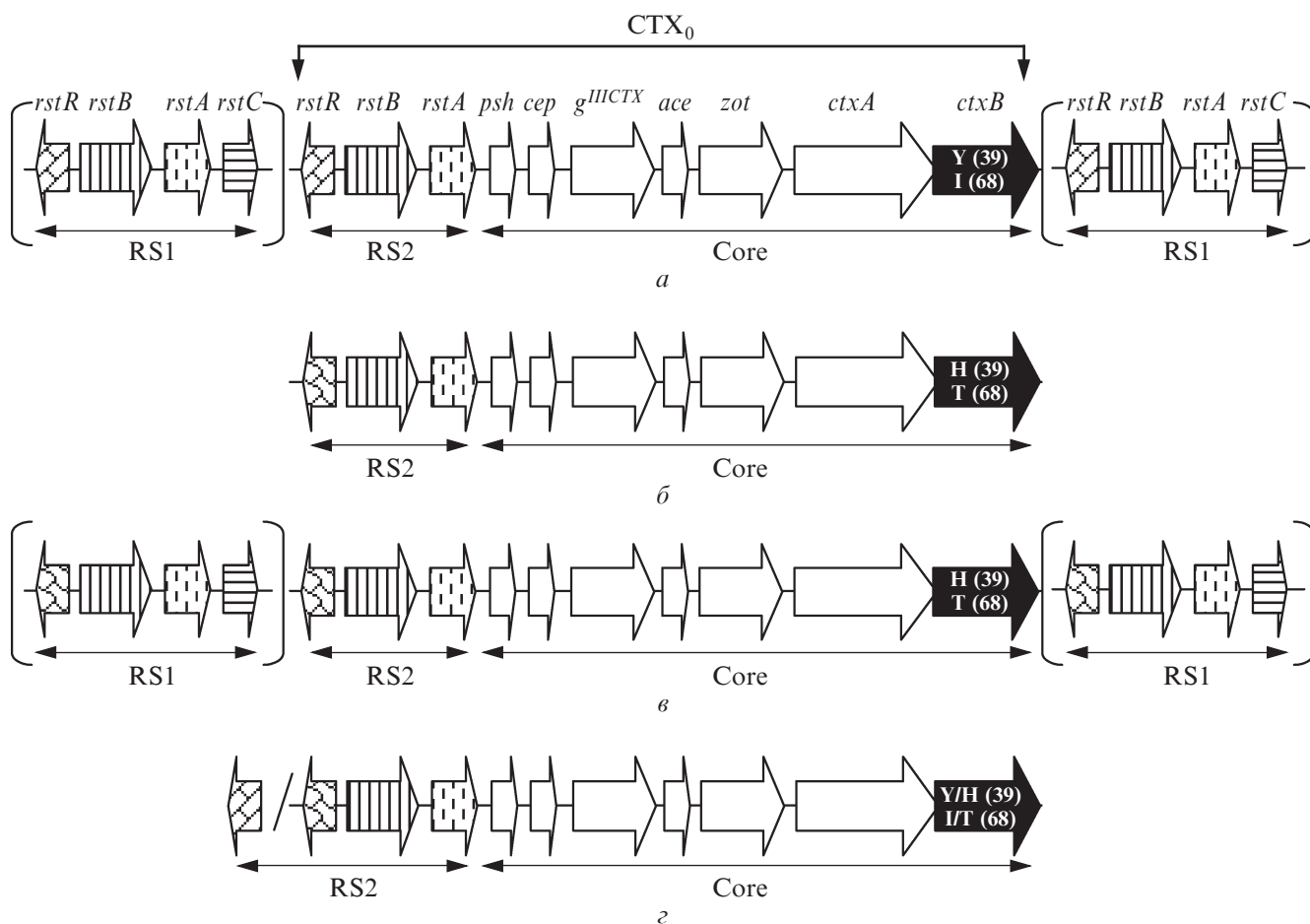


Рис. 1. Генетична характеристика геному *V. cholerae* [21]:  
 а — Ель-Тор; б — класичний; в — атипічний Ель-Тор; з — гібрид

цію гена *rstA* і відповідає за лізогенний стан холерних вібріонів. Як видно на рис. 1, у вібріонів Ель-Тор профаг СТХφ фланкований іншим профагом RS1φ, структура і функція якого практично схожі з послідовністю RS2. Проте на відміну від неї, у RS1φ присутній додатковий ген *rstC*, який блокує активність фагового репресора *rstR*, сприяє транскрипції генів профага СТХφ, необхідний для продукції вільних фагових частинок, що секретуються із клітин назовні. Біологічне значення присутності фага вірулентності у зовнішньому середовищі — перетворення нетоксигенних клонів у токсигенні внаслідок фагової конверсії. З найбільшою ймовірністю це відбувається в організмі людини [17; 21].

У свою чергу, оперон *ctxAB* складається з двох генів — *ctxA* і *ctxB*. Ген *ctxA* відповідає за токсичну активність вібріона, тобто за продукцію токсину, і є стабільною структурою, а ген *ctxB* забезпечує з'єднання молекул токсину з епітеліальними клітинами тонкого кишечника і, як виявилось, є варіабельною структурою. Останнім часом у гені *ctxB* вібріонів виявлено різні мутації, що дозволяє провести генотипування холерних вібріонів. Залежно від наявності тієї чи іншої амінокислоти у нуклеотидній позиції від першого стартового кодону геному *ctxB* холерні вібріони розділили на 7 генотипів [21].

Слід відмітити, що першим генетичним елементом, який необхідний для формування патогенного клону, є гени *tcpAF*, які кодують біосинтез основного фактора колонізації — токсинкоригувальних пілей адгезії TCP, що необхідні вібріонам для заселення тонкого кишечника людини. Саме TCP служать

рецептором для ниткоподібного фага СТХφ, який несе «касету вірулентності». Тому очевидно, що гени *tcp* розглядають як другий генетичний маркер епідемічно небезпечних штамів. Кластер генів, що кодує токсинкоригувальні пілі, розміщений на іншому «острові патогенності», який дістав назву VPI [16; 28].

Установлено також, що ідентичність нуклеотидної послідовності цього гена у класичного й Ель-Тор біоварів становить лише до 80 %. Тим не менше, останнім часом усе частіше описуються випадки виявлення гена *tcpA* класичного біовару серед холерних вібріонів Ель-Тор, а також штамів *V. cholerae* не O1/не O139-серогруп, виділених від хворих і з об'єктів навколишнього середовища [8; 28]. Таким чином, генетичні детермінанти двох основних факторів вірулентності (СТ і TCP), притаманні всім епідемічно небезпечним штамам *V. cholerae* O1, розміщені на МГЕ, що вказує на можливість їх передачі непатогенним вібріонам різних серогруп і біоварів.

Сьогодні також відомо, що прояв вірулентності вібріонами регулюється кількома системами, серед яких центральне місце посідає глобальна регуляторна система, до якої входять 7 хромосомних генів (*toxR*, *toxS*, *aphA*, *aphB*, *tcpP*, *tcpH*, *toxT*), які через регуляторний каскад координують змінюють експресію близько 20 різних генів вірулентності, включаючи гени *ctxAB* і *tcpAF*. Глобальним геном-регулятором у вказаній системі є ген *toxR*, який контролює активність оперону *ctxAB*. Білки вказаної системи здатні реагувати на зміни таких сигналів навколишнього середовища, як температура, рН, осмотичний тиск, за рахунок чого і відбувається «включення» або

«виключення» регуляторних генів [28].

Важливого значення набуває і ген *mshA*, який контролює продукцію манозочувливих гем-аглютинуючих пілей IV типу, що дає можливість вібріонам утворювати біоплівку, яка відіграє ключову роль у виживанні вібріонів у різних біологічних нішах. Біоплівка, зазвичай, складається з живих клітин і клітин, що перебувають у спокої, замкнених в екзополімерний матрикс, який забезпечує стійкість бактерій до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Утворення біоплівки у *V. cholerae* Ель-Тор є важливим моментом у життєвому циклі холерних вібріонів, який сприяє їх збереженню у водних екосистемах у міжепідемічному періоді [5]. Отже, у процесі еволюції в Ель-Тор вібріона виник механізм, який дає йому можливість займати багато екологічних ніш і забезпечує високу життєздатність і конкурентоспроможність.

Важливу роль у структурі вібріонів відіграє кластер генів *wbe*, що кодують біосинтез O-антигену та відповідають за належність холерних вібріонів до O1-серогрупи. Кластер *wbe*-генів локалізований у вібріонів різних серогруп на одній і тій же ділянці хромосоми. Але у *V. cholerae* O139 дана ділянка геному замінена на *wbf* гени, які кодують біосинтез O139-антигену, що призвело до виникнення патогенного клону з новими антигенними властивостями. Поява нового O-антигену у холерних вібріонів захистило їх від дії імунної системи людини, оскільки більша частина населення в ендемічних за холерою містах мала природний імунітет до O1-антигену [17; 20].

Крім того, до принципово важливих генів вірулентності

належить і хромосомний ген *hapA*, що детермінує біосинтез розчинної гемоглітинінпротеази, яка порушує різні рецептори кишкового епітелію, зумовивши прикріплення вібріона до поверхні тонкої кишки та сприяючи виведенню вірулентних клонів з організму хворого у навколишнє середовище [7]. Також *V. cholerae* O1 біовару Ель-Тор містить у своєму геномі кластер генів *Hly* та *RTX*, які відповідають за продукування гемолізину і цитотоксинів як додаткових факторів патогенності [3; 9].

Таким чином, успішна комбінація різних генів вірулентності, пандемічності та персистенції призвела до невтішних для людства подій: за короткий еволюційний період виник новий штам *V. cholerae*. Очевидно, що основним механізмом еволюції збудників холери є горизонтальне перенесення генів. Локалізація основних генів вірулентності на чужорідних для холерного вібріона МГЕ забезпечує високий рівень варіабельності структури та функції геному *V. cholerae* і визначає можливість формування патогенних клонів із поєднанням нових властивостей.

У південних регіонах України постійно реєструються штамми *V. cholerae* O1 як з об'єктів навколишнього середовища, так і від хворих на ГКІ. Такі штамми холерного вібріона є авірулентними і не несуть у собі основних генів вірулентності [2; 15]. Проте з розвитком економічних зв'язків і міграцією населення періодично відбувається занесення вірулентних холерних вібріонів на територію країни, які викликають спалахи холери, як це трапилося у 1994 р. в АР Крим, у 1995 р. — у Миколаєві, у 2011 р. — у Маріуполі [1; 5; 14]. Наведені дані дають можливість зробити припущен-

ня, що укорінення *V. cholerae* O1 у водних акваторіях південних регіонів України та постійна циркуляція різноманітних представників вібріонів з різним генетичним потенціалом можуть призвести до формування місцевих клонів холерних вібріонів з новими патогенними властивостями.

#### *Vibrio cholerae non O1*

*V. cholerae non O1* також поширені у водних акваторіях і поряд з іншими патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами здатні викликати у людей ГКІ у вигляді спалахів або спорадичних випадків [22; 23; 30]. Вони, як і збудники холери, за основними таксономічними ознаками належать до виду *Vibrio cholerae*.

Літературні наукові джерела засвідчують той факт, що геном холерних вібріонів не O1-серогрупи не несе у своєму геномі основних генів вірулентності — *ctxAB*, *tcpA* і це унеможливорює їм спроможність колонізувати та розмножитися у тонкому кишечнику людини й у подальшому продукувати холерний екзотоксин [10; 20]. Водночас етіологічна небезпечність даних вібріонів зумовлена низкою додаткових токсинів, набір і рівні експресії яких можуть бути неоднаковими у певних штамів, тому визначають, відповідно, різну клінічну картину викликаних ними ГКІ — від слабкої та помірної діареї до вкрай тяжкого зневоднення [11; 29].

До основних факторів вірулентності *V. cholerae non O1* відносять гемолізину та цитотоксини, які кодуються кластерами генів *Hly* і *RTX*, та інші токсини, кількість яких щороку збільшується, проте роль кожного з них у розвитку захворювань залишається спірною або недостатньо вивченою [11].

Гени *Hly*, що контролюють синтез термолабільного гемолізіну *V. cholerae non O1*, локалізовані на хромосомі. Вони гомологічні генам *Hly V. cholerae* Ель-Тор. У *V. cholerae non O1* гени *Hly* існують як у клінічних штамів, так і у штамів, виділених з навколишнього середовища. Установлено, що продукція гемолізіну холерних вібріонів контролюється щонайменше 5 *hly* генами, які характерні для всіх представників *V. cholerae* незалежно від біовару, належності до O1-групи, наявності гена *ctx* і фенотипового прояву гемолітичності. Основними компонентами, які беруть участь у гемолізі еритроцитів барана атоксигенними холерними вібріонами, є галактозоспецифічний лектин (*HlyA*), лецитиназа (*lec*) і ліпаза (*hlyC*) [9; 29].

Продуктом гена *HlyA* є рициноподібний лектин. Рицин — отруйна речовина токсальбумін, який є одним із перших відкритих лектинів — білків рослинного походження, що мають здатність аглютинувати еритроцити за рахунок специфічного розпізнавання вуглеводів мембран. Наявність в амінокислотній послідовності поліпептиду *HlyA* мотиву β-ланцюга рицину і прояв специфічної активності до галактозидів підтверджують думку, що гемолізін холерних вібріонів є альтернативним токсином і може проявляти себе як фактор вірулентності [9].

З вірулентністю нехолеро-генних штамів вібріонів, можливо, пов'язаний нещодавно виявлений у холерних вібріонів комплекс факторів, що кодує так званий кластер генів *RTX* (*repeats in toxin*), який включає 4 зчеплені гени *rtxA*, *rtxC*, *rtxB*, *rtxD* [21; 22]. Схожість *RTX*-кластера холерних вібріонів із генами *RTX*-токсинів інших



грамнегативних бактерій (ентеропатогенних *E. coli*, *Pasteurella haemolytica*, *Bordetella pertussis*) дало підстави припустити аналогічне розподілення функцій кодуючих генів, тобто ген *A* кодує свій власний токсин, гени *B* і *D* — білки, які сприяють його секреції, а ген *C* є активатором токсину. Токсини, які належать до сімейства RTX, включаючи гемолізину і лейкотоксини грамнегативних бактерій, зазвичай є розчинними секретуючими білками, які проявляють цитотоксичну або гемолітичну активність. RTX-фактор холерних вібріонів виявився зв'язаним із клітиною, оскільки тільки завдяки бактеріальним клітинам, а не супернатант викликала округлення клітин Нер-2 та інших культур [11]. Припускають, що прояви вірулентності у *V. cholerae* non O1 можуть бути пов'язані з їх здатністю до продукції додаткових токсинів, у тому числі й RTX.

Наявність лише обмеженої інформації про організацію геному *V. cholerae* non O1 свідчить про актуальність даного питання. Різноманітність додаткових токсинів холерних вібріонів не обмежується розглянутими в даному огляді. Останнім часом надходять повідомлення про виявлення неідентифікованих токсинів у штамів, які пов'язані із захворюванням людей [11]. Можливо, у подальшому вони будуть ідентифіковані як уже відомі токсини, але є ймовірність виявлення нових, ще не описаних факторів.

В Україні, за результатами бактеріологічного контролю, щороку від людей, хворих на ГКІ, та з об'єктів навколишнього середовища виділяють *V. cholerae* non O1 на одних і тих самих природно-кліматичних географічних територіях. Найбільш поширене це явище у

Миколаївській, Донецькій, Запорізькій, Херсонській, Одеській, Луганській областях, а також в АР Крим [1; 2]. Зважаючи на вищевикладені дані про варіабельність геному холерних вібріонів і запобігання виникненню ГКІ на території України, вібріони не O1-серогрупи заслуговують на більш поглиблене вивчення їх молекулярно-біологічних властивостей.

#### *Vibrio parahaemolyticus*

Не менш актуальною проблемою є ГКІ, викликані галофільними вібріонами. Про галофільні вібріони, що викликають захворювання у людей, стало відомо з 50-х років минулого століття, коли в Японії почали виникати спалахи кишкових інфекцій нез'ясованої етіології після вживання морепродуктів. Дослідження встановили, що основним збудником даного захворювання був парагемолітичний вібріон [25]. *Vibrio parahaemolyticus* є провідним етіологічним фактором при харчових токсикоінфекціях, пов'язаних із вживанням морепродуктів або води, контамінованих даними мікроорганізмами. З 1996 р. у світі набув розповсюдженості *V. parahaemolyticus* серотипу O3:K6, який був уперше виділений від хворих на ГКІ у Калькутті (Індія). Сьогодні спалахи харчових токсикоінфекцій, викликані *V. parahaemolyticus*, реєструються на всіх континентах світу [19; 25].

Сучасні молекулярно-генетичні дослідження показали, що основним фактором вірулентності парагемолітичних вібріонів є прямиий термостабільний гемолізін (TDH), який має кардіотоксичну й ентеротоксичну дію. Установлено, що близько 90 % клінічних штамів парагемолітичних вібріонів здатні продукувати TDH, а штами,

виділені з навколишнього середовища, тільки від 1–10 % випадків [19].

Але з часом з'явилися повідомлення про виділення від хворих на гастроентерит у різних географічних регіонах парагемолітичних вібріонів, що містять й експресують гемолізін, близький, але не ідентичний TDH-гемолізіну, який дістав назву TRH (TDH-related hemolysin) [24; 27]. Він має таку ж структуру та біологічну активність, що і TDH, але відрізняється від нього термостабільністю і спектрами гемолітичної активності. Ген *trh* має близько 80 % ідентичності з *tdh*, відрізняється значною варіабельністю і тісно пов'язаний з кластером генів уреазини на малій хромосомі. Продукція TRH-гемолізіну відмічена тільки в уреазопозитивних штамів, але не всі уреазопозитивні вібріони продукують TRH *in vitro*, що підтверджує існуючу думку про незалежну експресію генів *trh* і уреазного кластера [24]. У літературі відсутні дані про можливі зв'язки *trh* і *ure*-кластера з якими-небудь мобільними елементами.

Здатність до експресії генів *tdh* виявляють за лізисом еритроцитів людини на спеціальному середовищі Вагацума, який називають феноменом Канагава (КР). Сутність феномена полягає у тому, що патогенні *V. parahaemolyticus* викликають чіткий гемоліз на кров'яному агарі з 7 % NaCl. TRH-гемолізін у даному тесті не проявляє гемолітичної активності. Він має інший спектр гемолітичної активності, а саме щодо еритроцитів курей [24].

У нашій країні вивчення галофільних вібріонів як збудників харчових токсикоінфекцій розпочали у 1975 р., коли були

зарєєстровані перші випадки ГКІ в акваторії Азовського моря [4]. Один з найбільших спалахів в Україні був зарєєстрований у 1984 р. у Бердянську, Керчі, Маріуполі та Миколаєві. При бактеріологічному дослідженні у захворілих були виділені паразитичні вібріони. Основним фактором передачі інфекції була в'ялена та слабосолона риба, приготовлена в домашніх умовах, а також морська вода, яку люди могли заковтнути при купанні у морі [12; 13].

Останні значні спалахи харчових токсикоінфекцій в Україні були зарєєстровані у Запорізькій області у 2003 р. та в Одесі у 2006 р., при яких джерелом інфекції була також слабосолона риба [13]. Такі періодичні спалахи можна розцінювати як випадкове потрапляння патогенних штамів у водні акваторії України. Але не виключається і варіант про можливе збереження та нагромадження збудника у гідробіонтах, які з часом за сприятливих кліматичних умов можуть швидко розмножуватися і викликати захворювання.

### Висновок

В основі зміни біологічних властивостей представників роду *Vibrio* лежать структурні порушення геному вібріонів, які пов'язані з набуттям нових генів унаслідок їх горизонтального перенесення. Відмічені молекулярно-генетичні особливості у геномі Ель-Тор вібріонів указують на незалежний еволюційний шлях розвитку геному, який виявився більш прогресивним, ніж геном класичного вібріона. Для геному холерних вібріонів, як і для багатьох інших бактерій, характерна модульна організація. Така організація геному забезпечує широкі можливості виникнення клонів з

різним поєднанням генів патогенності та пандемічності. Оскільки до роду *Vibrio* належать багато видів вібріонів, які широко розповсюджені у водних екосистемах, то, враховуючи високий рівень варіабельності структури їх геномів, не можна не визнати, що під час еволюційних змін у межах виду цілком імовірно виникнення нових, більш успішних, з точки зору набуття пандемічного потенціалу патогенних варіантів, поява яких створить чималі проблеми для людей. В Україні завжди є ризик виникнення спалаху ГКІ, викликаних різними представниками роду *Vibrio*, тому необхідно проводити постійний моніторинг за вібриофлорою, яка циркулює у водних акваторіях на епіднебезпечних територіях.

**Перспективи подальших досліджень.** Для запобігання виникненню нових клонів вібріонів на території України у подальшому необхідно розширити спектр визначення генетичних детермінант токсигенності у різних видів вібріонів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алексєенко В. В. Холера в Україні (історія і сучасність) / В. В. Алексєенко. – Кіровоград : Центр.-Укр. изд-во, 2007. – 171 с.
2. Біологічні властивості холерних вібріонів, виділених на території України у 2011 році / Інформаційно-аналітичне повідомлення ДЗ «Українська протичумна станція МОЗ України». – Сімферополь, 2012. – 19 с.
3. *Варіабельність* генома измененных вариантов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор, изолированных на территории России в современный период / Н. И. Смирнова, С. П. Заднова, А. В. Шашкова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 11–18.
4. *Галофильные* вибрионы, выделенные из Азовского моря / А. Е. Либинзон, А. И. Демина, Г. И. Кулов [и др.] // ЖМЭИ. – 1977. – № 6. – С. 77–80.

5. Генетична характеристика геному *V. cholerae* O1, виділених від людей при спалахах холери в Україні / О. В. Петренко, О. Б. Хайтович, Н. Н. Підченко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т. 2. – С. 279–283.

6. *Евгеньев М. Б.* Мобильные элементы и эволюция генома / М. Б. Евгеньев // Молекулярна біологія. – 2007. – № 2. – С. 234–245.

7. *Изучение* биологического действия гемагглютинин/протеазы холерных вибрионов на модели культур клеток / О. В. Маркина, Е. В. Монахова, Л. П. Алексеева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2007. – Вып. 94, № 2. – С. 58–61.

8. *Смирнова Н. И.* Изучение распространенности регуляторных генов, контролирующей экспрессию генов вирулентности, среди штаммов *Vibrio cholerae* биовара Эльтор с разным пандемическим потенциалом / Н. И. Смирнова, К. С. Нефедов, А. В. Осин // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2007. – № 1. – С. 15–22.

9. *Телесманич Н. Р.* Механизм реализации гемолитической активности холерных вибрионов / Н. Р. Телесманич, Ю. М. Ломов, Л. С. Подосинникова // ЖМЭИ. – 2007. – № 4. – С. 85–92.

10. *Молекулярно-эпидемиологическая* характеристика и происхождение *Vibrio cholerae* не O1 / не O139 с полным и ограниченным набором генов вирулентности / Г. А. Ерошенко, Л. М. Куклева, Н. Ю. Шавина [и др.] // ЖМЭИ. – 2007. – № 5. – С. 24–28.

11. *Монахова Е. В.* Токсины холерных вибрионов / Е. В. Монахова, Р. В. Писанов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2005. – № 2. – С. 7–18.

12. *Падченко А. Г.* Эпидемиология вибриозов и особенности циркуляции вибриофлоры на территории Украинской ССР : дис. ... кан. мед. наук : 14.00.30 / А. Г. Падченко. – К., 1986. – 146 с.

13. *Петренко О. В.* Виявлення генів патогенності у *V. parahaemolyticus*, виділених в південних регіонах України / О. В. Петренко, В. В. Алексєенко, З. А. Лисенко // Анналы Мечниковского института. – 2013. – № 2. – С. 25–28.

14. *Спалах* холери у місті Маріуполь у 2011 році / О. Б. Хайтович, М. К. Шварсалон, О. Л. Павленко [та

ін.] // Інфекційні хвороби (Тернопіль). – 2011. – № 3 (65). – С. 10–14.

15. Стеценко И. И. Изучение процесса формирования эндемического очага холеры в Мариуполе / И. И. Стеценко // Профилактическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 37–41.

16. Эволюция генома *Vibrio cholerae*: пути формирования атипичных штаммов / Н. И. Смирнова, Н. Б. Челдышова, А. А. Горяев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – Вып. 3. – С. 5–11.

17. A large cholera outbreak due to a new cholera toxin variant of the *Vibrio cholerae* O1 El Tor biotype in Orissa, Eastern India / P. Kumar, M. Jain, A. Goel [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58. – P. 234–238.

18. A new variant of *Vibrio cholerae* O1 El Tor causing cholera in India / A. K. Goel, M. Jain, P. Kumar [et al.] // J. Infect. – 2008. – Vol. 57 (3). – P. 280–281.

19. Comparative genomic analysis of *Vibrio parahaemolyticus*: serotype conversion and virulence / C. Yuansha, S. Colin, J. Badger [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – Vol. 12. – P. 1186–1199.

20. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio*

cholera / J. Chun, C. Grim, R. Colwell [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106 (36). – P. 15442–15447.

21. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1 / A. Safa, G. B. Nair, R. Y. Kong [et al.] // Trends in Microbiol. – 2010. – Vol. 18. – P. 46–54.

22. Genetic and phenotypic analysis of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 isolated from German and Austrian patients / F. Schirmeister, R. Dieckmann, S. Bechlars [et al.] // J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 767–778.

23. Genetic characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains, isolated in the Middle Asia / G. A. Eroshenko, Ya. M. Krasnov, A. V. Fadeeva [et al.] // Rus. J. Genetics. – 2013. – Vol. 49, N 10. – P. 1013–1020.

24. Genetic characterization of DNA region containing the *trh* and *ure* genes of *Vibrio parahaemolyticus* / K.-S. Park, T. Iida, Y. Yamaichi [et al.] // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68, N 10. – P. 5742–5748.

25. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 and its serovariants / G. B. Nair, T. Ramamurthy, S. K. Bhattacharya [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20 (1). – P. 39–48.

26. Incidence, Virulence Factors, and Clonality among Clinical Strains of Non-O1, Non-O139 *Vibrio cholerae* Isolates from Hospitalized Diarrheal Patients in Kolkata, India / S. Chatterjee, K. Ghosh, A. Raychoudhuri [et al.] // J. of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 1087–1095.

27. The *urease* gene cluster of *Vibrio parahaemolyticus* does not influence the expression of the thermostable direct hemolysin (TDH) gene or the TDH-related hemolysin gene / Y. Nakaguchi, J. Okuda, T. Iida [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2003. – Vol. 47, N 3. – P. 233–239.

28. The *Vibrio cholerae* ToxR/TcpP/ToxT virulence cascade: distinct roles for two membrane-localized transcriptional activators on a single promoter / E. S. Krukonis, R. Yu Rosa, V. J. Di Rita [et al.] // Mol. Microbiol. – 2000. – Vol. 38, N 1. – P. 67–84.

29. Toxin(s), other than cholera toxin, produced by environmental non O1 non O139 *Vibrio cholera* / K. Begum, C. R. Ahsan, M. Ansaruzzaman [et al.] // Cell. & Molecular Immun. – 2006. – Vol. 3 (2). – P. 115–121.

30. *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India / D. Dutta, G. Chomdhury, G. Pazhani [et al.] // Em. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 464–467.

УДК 577.21.004+579.843:616.34(477)

О. В. Петренко

#### ПАТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ *VIBRIO* ТА ЇХ РОЛЬ У ВИНИКНЕННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Вивчення процесу еволюції геномів патогенних бактерій роду *Vibrio* показало, що в основі зміни біологічних властивостей збудників вібріозів людини лежать структурні зміни бактеріальної ДНК, які пов'язані з набуттям генетичних блоків вірулентності внаслідок горизонтального перенесення генів за допомогою мобільних генетичних елементів. Таким еволюційним шляхом виникли вірулентні представники — *V. cholerae* O1 біовару Ель-Тор, *V. cholerae* O139, *V. parahaemolyticus* O3:K6. В Україні у навколишньому середовищі циркулюють авірулентні представники роду *Vibrio*, які викликають у людей поодинокі випадки або спалахи гострих кишкових інфекцій. Загострення епідемічної ситуації на гострі кишкові інфекції можливо лише завезенням на дану територію вірулентних вібріонів. Зазвичай укорінення холерних вібріонів у водних акваторіях південних регіонів України, циркуляція різних видів вібріонів у навколишньому середовищі з різним патогенним потенціалом, наявність мобільних генетичних елементів і відповідні кліматичні умови можуть сприяти формуванню місцевих клонів збудників вібріозів з різним патогенним потенціалом.

**Ключові слова:** *V. cholerae* O1, *V. cholerae* non O1, *V. parahaemolyticus*, гени патогенності, вірулентність.

UDC 577.21.004+579.843:616.34(477)

O. V. Petrenko

#### PATHOGENIC PROPERTIES OF GENUS *VIBRIO* AND THEIR ROLE IN ACUTE ENTERIC INFECTIONS

Study of genus *Vibrio* pathogenic bacteria genome evolution showed that the majority of variations in the biological properties of human vibriosis pathogens are based on DNA structural changes in the bacteria related to virulent genome block acquisition as a result of horizontal gene transfer by mobile genomic elements (MGE). This evolution led to appearance of new virulent species — *V. cholerae* O1 El Tor biotype, *V. cholerae* O139, *V. parahaemolyticus* O3:K6. Some virulent representatives of genus *Vibrio*, which cause single cases as well as outbreaks of acute enteric infections (AEI), circulate in the environment of Ukraine. Epidemiological AEI situation in Ukraine can be aggravated only by endemic virulent vibrios. Usually, establishment of cholera vibrios in southern water areas of Ukraine, circulation of vibrio species with various pathogenic potential, MGE presence and favourable climate conditions can contribute to formation of local vibriosis pathogen clones with various pathogenic potential.

**Key words:** *V. cholerae* O1, *V. cholerae* non O1, *V. parahaemolyticus*, genes for pathogenicity, virulence.