

УДК 616.98:579

Д.Л. Кирик

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ РОДУ *CAMPYLOBACTER* ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС КАМПІЛОБАКТЕРІОЗУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Представлено аналітичний огляд літератури з проблеми біологічних властивостей кампілобактерій. Показана доцільність розробки вітчизняних схем серо- та біотипування для епідеміологічного моніторингу кампілобактеріозу. Зроблено висновок про актуальність вивчення біологічних властивостей аутохтонних штамів для розробки комплексної системи епідеміологічного нагляду.

Ключові слова: кампілобактерії, біотики, серотипи, антибіотикорезистентність, епідемічний процес.

Кампілобактеріоз — одна із найпоширеніших інфекцій людини і тварин, що характеризується переважним ураженням травного каналу та фекально-оральним механізмом передачі [19]. Кампілобактерії вперше було описано в Англії як етіологічну причину абортів сільськогосподарських тварин McFadien і Stockman у 1909 році. Перше повідомлення про кампілобактеріоз людини було подано Curtis у 1913 році, коли від двох жінок із патологією матки було ізольовано вигнуті рухомі анаеробні палички. У 1972 році з'явилися відомості про те, що кампілобактерії були виділені з фекалій хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) [2]. Smith і Taylor у 1919 році віднесли кампілобактерії до роду *Vibrio*, а у 1973 році було запропоновано нову родову назву — *Campylobacter* (*campylos* — вигнутий, *bacter* — паличка) [59].

В Україні проблема вивчення кампілобактеріозу знаходиться у початковій стадії, тому аналітичний огляд літератури із біологічних властивостей цих збудників є актуальним.

Згідно з посібником із систематичної бактеріології Бергі [77], бактерії роду віднесено до секції 2 — анаеробні (мікроаерофільні), рухомі, спіральні, вібріодні, грам-негативні бактерії. Загальна характеристика роду: тонкі, спіральні вигнуті неспороутворюючі палички завтовшки 0,2–0,5 мкм і довжиною 0,5–5 мкм. Палички можуть мати один або більше витків і досягати довжини 8 мкм, можуть бути також S-подібними або нагадувати крила “чайки” при поєднанні двох клітин у короткий ланцюжок. Клітини у старих культурах утворюють

сферичні або коковидні тільця. Кампілобактерії рухомі, із характерним гвинтоподібним посуванням. Вони мають по одному полярному джгутику на одному чи обох кінцях клітини. Джгутики можуть бути в 2–3 рази довші за клітину. Для культивування кампілобактерій необхідно створити мікроаерофільні умови — концентрацію кисню — 3–6%, двоокису вуглецю — 3–5%. Деякі штами можуть рости в аеробних умовах (20% кисню), інші — у строго анаеробних [57]. Кампілобактерії — хемоорганотрофи, які не зброджують та не окислюють вуглеводи. Енергію одержують від амінокислот або проміжних продуктів циклу трикарбонових кислот. Кампілобактеріозну діарею подібного клінічного перебігу у людини спричинюють види *C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis*, які об'єднані у групу термофільних кампілобактерій [58]. Ентерит, що обумовлений видом *C. jejuni*, викликає ускладнення у вигляді полірадикулоневропатії — синдром Гієнна-Барре [17]. При септицеміях, різних ураженнях внутрішніх органів виділяли *C. fetus* та *C. rectus* [72]. У той самий час *C. concisus*, *C. venerealis*, *C. fecalis* і *C. sputorum* для людей не патогенні і є збудниками хвороб сільськогосподарських тварин або взагалі сапрофітними мікроорганізмами [48]. Виділено *C. upsaliensis*, які відрізняються за фенотипічними властивостями від інших видів роду *Campylobacter* і спричинюють діарею у 12,9% випадків [20]. У ВІЛ-інфікованих виявлено бактерії, що подібні до кампілобактерій (CLOs) [22]. Ці організми поділено на три основні ДНК-гомологічні групи. Дві з них було визначено як *C. cinaedi* та *C. fennelliae*. Третя група містить тільки один вид, який до цього часу не ідентифіковано. У ВІЛ-інфікованих гомосексуалістів виділено також *C. cryaerophilus* із *C. hyointestinalis* [16]. При біопсії шлунку виявлено групу CLOs, яку спочатку було визначено як *C. pylori*. Із слизової оболонки шлунку тхорів було виділено подібні до цієї групи мікроорганізми — *C. mustelae*. Останні два види нещодавно включено у новий вид — *Helicobacter* як *H. pylori* і *H. mustelae* [73]. Узагальнені диференційно-діагностичні ознаки різних збудників кампілобактеріозної діареї, а також не кишкових

© Д.Л. Кирик

форм у людини, за даними I. Nachamkin [55], наведено у табл. 1.

На початку 90-х років P. Vandamme, J. Deley [62] виділили окрему родину Campylobacteriaceae, куди, крім роду *Campylobacter*, було віднесено рід *Arcobacter* із двома видами *A. cryaerophilus* та *A. nitrofigilis*. Вміст G+C у ДНК цих видів становить 28–29 мол. %.

Збудники кампілобактеріозу відрізняються значним морфологічним поліморфізмом: мають форму коми, спіралеподібну, можуть бути S-подібними або схожими на крила чайки, що летить [3]. У той самий час у старих культурах переважають короткі або навіть сферичні бактерії. При детальному вивченні однієї колонії виявлено перевагу спіралеподібних клітин на периферії та коковидних бактерій — у центрі. За допомогою електронних мікрофотографій встановлено коливання розмірів окремих клітин кампілобактерій: довжини — від 0,25 до 0,5 мкм. Незважаючи на це, у 5 з 6 досліджених штамів відмічено незначну варіацію середньої довжини клітин (1,47–1,65 мкм) і тільки у одного штаму вона досягала 1 91 мкм, а саме була на 0,25 мкм більшою за середню величину, що

підрахована для 96 бактеріальних клітин. Довжина джгутиків коливалася у межах від 1,4 до 3,6 мкм (в середньому 2,5 мкм) і перевищувала довжину бактеріальних клітин у 1,3–1,6 рази.

Особливістю біологічних властивостей кампілобактерій є утворення коковидних клітин по мірі старіння культур [54]. У 3–4-х-добових культурах вдалося виявити велику кількість овальних “кововидних” клітин. Тривале культивування штамів *C. jejuni* також спричинювало утворення міні-клітин діаметром 0,1–0,3 мкм без джгутиків і нуклеоплазми. У молодих культурах, які вирощено на селективних поживних середовищах протягом 24 годин, переважали типові S-подібні або довгі спіралеподібні клітини. Необхідно відзначити, що деструктивні процеси, які відбувалися у старих культурах та супроводжувалися трансформацією спіралеподібних бактерій у кокові форми, спричинювали втрату одного джгутика. Культури, які повністю трансформувалися у кокову форму — “клітинні тіні” або “клітини-привиди”, а також сферопласти — є не життєздатними.

За культуральними властивостями кампілобактерії поділено на два типи [31]. Один утворює

Таблиця 1. Біохімічна характеристика кампілобактерії

	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. laridis</i>	<i>C. fetus</i>	<i>C. hyointestinalis</i>	<i>C. fennellia</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. cinaedi</i>
Наявність:								
оксидази	+	+	+	+	+	+	+	+
каталази	+	+	+	+	+	+	+	+
уреази	–	–	–	–	–	–	–	–
Відновлення нітратів	+	+	–	+	+	+	+	+
Продукція H ₂ S (цистеїн гідрохлорид)	+	+	+	–	+	+	+	+
<i>Ріст в мікроаерофільних умовах</i>								
25°C	–	–	–	+	–	–	–	–
42°C	+	+	+	–	+	–	–	–
Гідроліз гіпурату	+	–	–	–	–	–	–	–
Ріст на середовищі з гліцином (1%)	+	+	+	+	+	+	+	+
Гідроліз індоксилацетату	+	+	–	–	–	+	+	–
Чутливість до:								
– налідиксової кислоти	S	S	R	R	R	S	S	S
– цефалотину	R	R	R	R	R	S	S	S
Вміст G+C (мол. %)	30–33	30–33	30–32	33–35	33–36	30–32	32–36	33–36

вологі, слизові, плоскі колонії з нерівними краями, “які розповзаються”. Вони сірі, інколи набувають рожевого забарвлення (це залежить від складу поживного середовища) та не викликають лізис еритроцитів. Нерідко цей тип колоній нагадує конденсат водяної пари. У другого типу кампілобактерій колонії дрібні, випуклі, дискретні, блискучі (діаметр 1–2 мм) і також не мають гемолітичної активності. При великій кількості кампілобактерій у досліджуваному матеріалі може бути суцільний ріст у вигляді вологої прозорої плівки на поверхні щільного поживного середовища. Цю форму колоній легко ідентифікувати навіть при наявності росту контамінантної мікрофлори.

Кампілобактерії, які спричинюють захворювання у людей, є термофілами, мікроаерофілами і капнофілами. Основні збудники ГКІ людини (*C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis*) ростуть краще при утриманні їх у газовій суміші, де вміст кисню не перевищує 5–10%, але не ростуть за аеробних і суворо анаеробних умов. *C. fetus* і CLOs-мікроорганізми добре ростуть при температурі 37°C. Оптимальна температура росту для *C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis* становить 42–43°C. Розвиток більшості бактерій родини *Enterobacteriaceae* при такій температурі пригнічено, що полегшує виділення кампілобактерій [33].

При понижених температурах резистентність бактерій роду *Campylobacter* до дії факторів довкілля досить висока — у харчових продуктах, біологічних рідинах людини, питній і стічній водах вони зберігають життєздатність до 1,5 місяця. Установлено, що *C. jejuni* залишається життєздатним при температурі –70°C до 1 року. У той самий час ці бактерії дуже чутливі до нагрівання вище 50°C, дії прямого сонячного світла і повітря, а також висихання, низьких і високих значень рН довкілля [28].

Є окремі повідомлення про жирнокислотний спектр кампілобактерій [71]. *C. jejuni* і *C. coli*, на відміну від інших видів кампілобактерій, містять у клітинній стінці циклопропан, який визначається методом газорідинної хроматографії. В той же час установлено, що серед клітинних ліпідів кампілобактерій переважали C14:0, C16:0, C16:1 та C18:1 жирні кислоти, а циклопропан не було визначено [30].

Для диференціації *C. jejuni* від *C. coli* і *C. laridis* використано тест із гіпуратом [40]. Hodge D.S. et al. [34] для диференціації бактерій роду *Campylobacter* запропоновано тест гідролізу індоксилацетату. Позитивний тест відзначено у *C. jejuni*, *C. coli*,

C. cryaerophilus, *C. fennelliae* і *C. upsaliensis*. Тест можна успішно використовувати для диференціації окремих видів збудників кампілобактеріозу, у тому числі і для диференціації збудників зі зміненими фенотипічними властивостями.

Для диференціації штамів кампілобактерій запропоновано тест-систему, яку складено із таких біохімічних показників: гідроліз ДНК, гіпурату натрію, Твину-40, Твину-80 та продукція лужної фосфатази. Система дозволяє поділити виділені штами на 32 біотици [1]. Це активно використовувалось при епідеміологічних розслідуваннях. В Україні вивчення біотипового розподілу циркулюючих штамів кампілобактерій не проводилось.

Як і при інших діарейних захворюваннях, в патогенезі кампілобактеріозної інфекції певне значення мають різні фактори патогенності.

Розвиток кампілобактеріозної інфекції обумовлено адгезивною активністю кампілобактерій. Вона починається з моменту попадання збудників у травну систему людини та їх прикріплення до епітеліальних клітин за допомогою джгутиків. Здатність кампілобактерій швидко колонізувати травну систему та мати адгезивну активність підтверджено у дослідках на різних експериментальних моделях тварин [6]. Установлено кореляцію між ступенем адгезивної активності *C. jejuni* і тяжкістю клінічного перебігу інфекції.

У курчат клітини *C. jejuni* виявлено не тільки у кишечнику, але і в печінці та у жовчному міхурі [4]. Колонізацію шлунково-кишкового тракту курчат *C. jejuni* установлено у 64% від кількості досліджених. Збудник виявлено у 104–107 мікробних клітин в 1 г вмісту дистального відділу кишечника, особливо у сліпій кишці та клоаці. Stahl M. et al. [50] пояснено тропізм кампілобактерій до травного тракту і жовчного міхура тварин *in vivo* позитивним хемотаксисом L-фукози, яка міститься в муцині і жовчі.

Зв'язок адгезивних властивостей бактерій роду *Campylobacter* із джгутиковим флагеліном показано іншими дослідниками [13]. Виявлено здатність кампілобактерій адгезувати на поверхню клітинних культур Caco-2 за допомогою джгутика і проникати у середину шляхом фагоцитоподібного процесу. Обговорюється припущення про те, що деякі компоненти зовнішньої мембрани можуть служити як якірні молекули для адгезії *C. jejuni* [27].

У певній мірі патогенність кампілобактерій носить токсичний характер. Ентеротоксини виявлено у 34,1% штамів *C. jejuni* і у 21,9% штамів *C. coli*. Цей фактор патогенності не корелював із

серотиповою належністю кампілобактерій [18]. Ентеротоксин *C. jejuni* містить три фракції — 68, 54 і 43 кД. При цьому поліпептид 68 кД і холеротоксин були імунологічно подібні. Термолабільний білок з молекулярною масою 68 кД, має цитотоксичні властивості відносно інтестинальних клітин Int407. На прикладі штамів-мутантів *C. jejuni* (cdtB), що не мають цитолетальний токсин, доведено його провідне значення у пошкодженні тканини печінки, а також більш ефективну адгезію та інвазію епітеліальних клітин [23]. Цитопатогенна дія цього токсину у культурі клітин Hep-2 відмічена у всіх клінічних ізолятах кампілобактерій [75].

Наявність ендотоксину у бактерій роду *Campylobacter* підтверджено позитивним феноменом Шварцмана [21]. Знищені нагріванням клітини кампілобактерій спричиняли у кролів геморагічні та некротичні зміни шкіри у тих місцях, куди попередньо було введено суспензію бактерій.

На теперішній час залишаються маловивченими питання молекулярних основ патогенності кампілобактерій. Тому певне значення має генетичний аналіз білкових структур та інших продуктів, які визначають особливості патогенезу цієї інфекції. У цьому ракурсі досліджено джгутики *C. jejuni* і *C. coli*, ентеротоксини, ендотоксини, головний зовнішній мембранний білок (МOMP) *C. jejuni*, полінуклеотидфосфорилазу (PNPase), поліфосфаткіназу 1 типу (PPK1) а також поверхневий білок *C. fetus* (SAP).

Джгутики відіграють важливе значення у патогенності кампілобактерій, оскільки забезпечують колонізацію кишечника. Безджгутикові мутанти і нерухомі штами не могли колонізувати кишечник у моделях на тваринах [26]. Генетичну основу наявності джгутиків вивчено на штамів *C. jejuni* 11168 [63].

Виявлені гени було названо *fla A* і *fla B*. Молекулярна маса детермінованого флагеліну були у межах 60,0–62,0 мегадальтон (МД). За допомогою заміної техніки показано, що мутанти типу *fla A-* і *fla B-* — обох штамів мали редуковану рухомість. Методом ДНК-гібридизації встановлено, що гени *fla A* і *fla B* є у більшості штамів бактерій роду *Campylobacter*.

Показана можливість переносу генів між флагеліновими та афлагеліновими фенотипами штаму *C. jejuni* 11168 [38]. Перехід *fla+* → *fla-* зустрічається із частотою приблизно 3×10^{-3} клітин на генерацію, і навпаки, перехід *fla-* → *fla+* складає — 4×10^7 . Реверсію у *fla+* фенотипи простіше одержати *in vivo*, а *fla-* — *in vitro*. Молекулярні

основи джгутикової антигенної варіації залишаються маловивченими.

Установлено хромосому локалізацію генів ентеротоксинів у деяких кампілобактерій [45]. Базуючись на гомології нуклеотидних послідовностей генів *tox B* із *Vibrio cholerae* та *elt B* із *E. coli*, синтезовано олігонуклеотидні зонди, за допомогою яких проведено ідентифікацію аналогічної послідовності у геномі *C. jejuni*. Складова ендотоксину-*lipidA*, що входить до складу ЛПС кампілобактерій, також має генну детермінацію — *gnaA* і *gnaB* [12].

За допомогою поліклональних антитіл проти МOMP *C. jejuni* UA 580 із бібліотеки генів *C. jejuni* було ізольовано два фрагменти — 147 і 1845 нуклеотидних пар *motp*-гену [35]. Перший фрагмент гібридизовано тільки з ДНК *C. jejuni* та його використано як специфічний зонд для *C. jejuni*, а другий — для усіх штамів *C. jejuni*, *C. coli* та деяких *C. lariidis*. Доведено значення цього білку при формуванні каналів, що прискорюють адгезію і колонізацію кишечника кампілобактеріями. В якості “якорних молекул” для адгезії кампілобактерій на поверхні епітеліальних клітин встановлено білок *Ngmp1*, що також має генну детермінацію [5].

Визначено нуклеотидну послідовність гену *sap C. fetus*, який детермінує утворення білку, що забезпечує інвазію кампілобактерій. Цей ген складено із 933 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 96,758 МД [15]. Подальше вивчення SAP білку *C. fetus* спрямовано на визначення його ролі у взаємодії мікробів з клітинами імунної системи та в прокоагуляції і в регуляції рівню кальцію.

Гіперінвазивність деяких клінічних штамів *C. jejuni* забезпечувалась двома генами — *ciaB* і *cj0486* [44], а інших — трьома (*aspA*, *aspB*, *sodB*) [42]. Також виявлено генну детермінацію (*clpB*) стійкості кампілобактерій до кислоти шлункового соку, що дозволяє цим збудникам досягати кишечника [43]. Можливість переживання певний час в аеробних умовах і осмотичного тиску, забезпечує наявність гену (*prk1*) [60], а стійкість до низьких температур-гену полінуклеотидфосфорилази (*ppr*) [51].

Вивчення питань генетичної організації кампілобактерій дозволить краще розуміти механізми патогенезу кампілобактеріозної інфекції, що забезпечить її ефективне лікування.

Дискусійними залишаються питання щодо вірулентності штамів кампілобактерій, що виділені із різних джерел. На добровольцях зроблено спробу установити інфікуючу дозу *C. jejuni* [36]. При пероральному прийомі від 8×10^2 до 2×10^9 мікробних

клітин, збудників виділено з фекалій на 2–3 добу після зараження. Максимальний рівень специфічних антитіл, який можна визначити імуноферментним методом, встановлено на 11 добу, а зниження до контрольних цифр було зареєстровано на 28 добу з моменту інфікування. Іншими дослідниками [52] показано низьку вірулентність кампілобактерій, що були виділені з об'єктів довкілля. Однократний прийом волонтерами 100 мл води, яка містила від 100 до 500 бактеріальних клітин, не супроводжувався розвитком діарейного синдрому. Негативними були і результати, що одержані при вживанні 400 мл сирої річкової води, яка містила 44 тис. мікробних клітин збудника. В той же час штами *C. jejuni*, що були виділені від хворих кампілобактеріозом та від курей, мали однакові показники вірулентності для курячих ембріонів [76]. Високопатогенний штам *C. jejuni* 81–176 у своєму геномі мав унікальну послідовність нуклеотидів [74].

Таким чином, патогенетичні механізми кампілобактеріозної інфекції, а також оцінку вірулентності штамів кампілобактерій різного походження до кінця не вивчено, що обумовлює доцільність подальших досліджень. Також необхідно вивчити мінливість факторів патогенності бактерій роду *Campylobacter* у еволюції епідемічного процесу цієї інфекції.

Актуальність проблеми вивчення чутливості бактерій роду *Campylobacter* до антибактеріальних препаратів обумовлено значним поширенням в останні роки явища стійкості мікроорганізмів до них. На жаль, у літературі є нечисленні публікації про чутливість кампілобактерій до антибіотиків, до того ж тільки видів *C. jejuni* і *C. coli*, що були виділені від людей і деяких тварин [37]. Іншими авторами [7] встановлено, що клінічні ізоляти *C. rectus* були чутливими до 9 антимікробних агентів — апікацину, ампіциліну, карбеніциліну, цефотоксиму, хлорамфеніколу, гентаміцину, нітрофурантоїну, тобрамісину і еритроміцину. При цьому вони були резистентні до налідіксової кислоти, мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) дорівнювала 128 мг/мл. Чотири клінічні штами і два еталонні були резистентні до цефалотину і цефотоксиму. Для 10 з 91 клінічного ізоляту МІК еритроміцину складала $\leq 12,5$ мг/мл.

Відмічено зростання частоти циркуляції штамів кампілобактерій із множинною лікарською стійкістю [10]. Кількість резистентних до тетрацикліну, стрептоміцину та еритроміцину культур виділених від диких птахів складала, відповідно 30,29 і 23,0%. При цьому тільки за один рік спостереження кіль-

кість антибіотикорезистентних до тетрацикліну штамів *C. jejuni* зросла у півтора рази.

Показано, що клінічні ізоляти кампілобактерій мають тренд щодо резистентності до антибіотику вибору при кампілобактеріозі-еритроміцину [53]. Враховуючи це, запропоновано проводити лікування кампілобактеріозу новими антибіотиками — кларитоміцином, азитроміцином та рокітаміцином [41]. Останнім часом з'явилися нові повідомлення про квінолонрезистентні штами кампілобактерій [39].

У бактерій роду *Campylobacter* було встановлено бактеріоцини — кампілоцини [70]. Їх використання у промисловому птахівництві дозволило знизити рівень контамінації кишечника кампілобактеріями від $\geq 10^8$ КУО/г (клітинно-утворюючих одиниць) до одиничних клітин.

Питання про механізм антибіотикорезистентності кампілобактерій залишається дискусійним. Тетрацикліностійкість (Tcr) детерміновано кон'югативними плазмідами у *C. coli* — rP 1433, а у *C. jejuni* — rUA 466 і rFKT 1025 [9]. Tcr — детермінанти *C. coli* і *C. jejuni* мали високу ступінь гомології на нуклеотидному рівні. Ген tet(0) кодує синтез білку Tet(0) із молекулярною масою 69 кілодальтон (КД), який інгібує чутливість до тетрацикліну. Авторами описано транскон'югативну плазмиду rMAK 175 із розміром 44,7 тисяч нуклеотидних пар (ТНП), що детермінує Tcr, та містить G-C від 31 до 33 мол.% [61]. Ця плазмиди забезпечує штамам *C. coli* та *C. jejuni* високий рівень тетрацикліностійкості (МІК ≥ 64 мг/мл). Було вказано на повну відсутність гомології між rMAK 175 і тетрацикліностійкими детермінантами ентеробактерій, що свідчить про автономне походження цієї плазмиди у кампілобактерій.

В Японії із штаму *C. coli* було ізольовано плазмиду (pNR 9589), яка визначає стійкість до хлорамфеніколу (Cmr) [11]. Ідентифіковано cat-ген, що детермінує синтез хлорамфеніколацетилтрансферази. Через відносну рідкість Cmr у кампілобактерій, напевно, *C. coli* одержали cat-ген від кластридій.

Питання щодо плазмідного профілю циркулюючих в Україні штамів кампілобактерій залишається відкритим.

Деякими дослідниками [25] описано бактеріофаги, які специфічні для *C. coli* та *C. jejuni*. Наукові інтереси цих дослідників було визначено розробкою схеми бактеріофаготипування для епідеміологічного вивчення кампілобактеріозу.

При організації комплексного епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом необхід-

но визначати природу стійкості, рівні та спектри антибіотикорезистентності циркулюючих у регіоні штамів кампілобактерій серед людей і тварин. У подальшому це дозволило би проводити їх епідеміологічне маркування.

На сьогодні в літературі представлено окремі відомості про антигенну характеристику бактерій роду *Campylobacter*, про природу термолабільних і термостабільних антигенів та про антигенність різних компонентів бактеріальної клітини цих збудників.

Дослідженнями показано, що провідну роль в імунодіагностиці кампілобактеріозу та серотипуванні штамів мають ліпополісахариди (ЛПС) і кислоторозчинні білкові антигени. Представлено ряд фактичних праць, які підтверджують значення цих антигенів в імунології кампілобактеріозу. Так, Jones D.M. et al. [24] за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі (ЕФ-ПААГ) вивчено ЛПС поверхневих антигенів. Ця антигенна фракція зовнішньої мембрани мала молекулярну масу близько 21 кілодальтона (КД) та її титри у реакції непрямої гемаглютинації (РНГА) із гіперімунною кролячою сироваткою досягали 1: 1280. Доведено імунологічну спорідненість структур ЛПС *Enterobacteriaceae*, *Ps. Aeruginosa*, і *V. cholerae* із кампілобактеріями, що обумовлює можливість перехресних реакцій.

Деякі штами *C. jejuni* мали основний білок зовнішньої мембрани (БЗМ) молекулярною масою 41 і 45 КД, який містив приблизно 50% білку [49]. У інших 12 штамів *C. jejuni* виявлено наявність спільних для них БЗМ із молекулярною масою 40–93 КД та протеїну — 92,5 КД. Результатами підтверджено, що БЗМ беруть участі у формуванні антигенних детермінант, що реагують в імунологічних реакціях типу аглютинації.

Дослідження з метою вивчення антигенної структури аутохтонних штамів кампілобактерій в Україні до теперішнього часу не проведено.

Деякими авторами зроблено спробу виділити спільний антиген у кампілобактерій. Так, із клітин штаму *C. jejuni* 143483 методом кислотного гідролізу екстраговано антиген, який взаємодіяв з кролячими антисироватками, що були одержані проти 21 штаму *C. coli* та *C. jejuni* [64]. Mills S. et al. [47] виділено із білку джгутиків двох референс-штамів *C. jejuni* білок молекулярною масою 62 КД. На його основі було приготовано антисироватки, які позитивно реагували із антигенами 60 штамів бактерій роду *Campylobacter*. За допомогою імуноблотингу Nachatkin I., Hart A. [56] встановлено, що мишині моноклональні антитіла *C. jejuni* дозволяють ідентифікувати спільний джгутиковий антиген у 12

штамів кампілобактерій 5 видів (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. laridis*, *C. fetus*, *C. sputorum*). Перехресних реакцій із псевдомонадами, вібріонами, стафілококами, стрептококами та різними ентеробактеріями не встановлено.

У збудників кампілобактеріозу для виявлення спільного антигену ентеробактерій (CAE) використано сироватки кролів, яких було імунізовано CAE, що виділено з *E. coli* та *S. typhimurium* [8]. Титри реакції аглютинації (РА) при використанні в ролі антигену культури *E. coli* були 1:640, а титри із гетерогенними антигенами *C. jejunii* і *C. fetus* були <1:20. Одержані дані свідчать про відсутність CAE у мікроорганізмів роду *Campylobacter*.

На теперішній час для серотипування бактерій роду *Campylobacter* використовують методи Пеннера та Ліора. Перший базується на виявленні термостабільного ліпополісахаридного антигену у РНГА. Penner J. et al. [67] показано, що серед штамів *C. jejuni* переважали бактерії серотипів 2, 4, 1, 3, 5, відповідно 14,4; 14,3; 10,3; 7,0 і 4,0%. Серед штамів *C. coli* — серотипи 48, 34, 46 і 30, відповідно 13,1; 8,5; 6,7 і 6,5%.

В основі методу Ліора лежить визначення термолабільних білкових антигенів за допомогою РА [68]. При використанні цього методу із 615 виділених від хворих ГКІ штамів *C. jejuni* було серотиповано 529 (86%). Всього ідентифіковано 81 серотип, при цьому найчастіше зустрічалися штами серотипів 1, 2, 4, 5, 7, 9 і 11. Серотипування за Пеннером не передбачає адсорбції сироваток, що значно спрощує дослідження, але затрудняє інтерпретацію одержаних результатів через високу частку перехресних реакцій. У той самий час за методом Ліора перехресні реакції зареєстровано рідше, однак при цьому необхідно застосування адсорбованих сироваток, що ускладнює дослідження.

За кордоном знайшли застосування інші методи серотипування. Дослідниками [29] розроблено нову схему серотипування на основі методу флуоресцентних антитіл (МФА). Встановлено 70–80% кореляцію між цим методом та бактеріологічним виділенням кампілобактерій із фекалій діарейних хворих.

Методи Ліора та Пеннера широко застосовано для серотипування кампілобактерій, які виділені в різних регіонах. Аналіз одержаних протягом тривалого періоду даних свідчить про те, що циркуляція “аутохтонних” серотипів кампілобактерій на певній території — явище досить стабільне. У Німеччині найчастіше від хворих ГКІ виділяли серотипи Ліор 8, 7 і 4 [32]. Georges-Coubot M. et al. [14] типовано

за термолабільним антигеном 71% штамів, що були виділені у Центральній Африканській Республіці, та віднесені 10 серотипів. Серотипи Ліор 6, 8 і 18, які переважали в інших країнах світу, тут не спостерігалися.

Bhadra R.K. et al. [65] показано, що в Індії провідне етіологічне значення мали *C. coli* серотипів Ліор 46, 29 і 55 та *C. jejuni* серотипу Ліор 54. Одночасно звертає на себе увагу факт виділення значної кількості аутохтонних “норвезьких” штамів (16,5%), які не типовано при використанні референс-сироваток на основі канадських штамів кампілобактерій *C. jejuni/C. coli* (схема Ліор) [69]. Це обумовлює необхідність розробки для окремих регіонів схем серотипування на основі “аутохтонних” штамів.

З епідеміологічних позицій показано доцільність використання різних схем серотипування для виявлення джерела інфекції. На основі серотипування доведено провідну роль свійських птахів в епідеміології кампілобактеріозних ентеритів у людей. Серед штамів, що були виділені

від хворих ГКІ, за термостабільним антигеном переважали серотипи 16, 25, 1, 2 і 36. Чотири із них домінували у курчат. Одночасно у свиней переважали *C. jejuni* інших серотипів — 14, 11, 6 і 32 [66]. Рядом дослідників представлено переконливі докази доцільності застосування серотипування для епідеміологічного аналізу спалахової захворюваності на кампілобактеріоз [46]. Виявлено повну антигенну ідентичність штамів *C. jejuni*, що були виділені з води, та штамів бактерій, які були виділені від хворих, при “водному” спалаху кампілобактеріозного ентериту в Англії. Таким чином, аналіз новітніх публікацій підтверджує значення бактерій роду *Campylobacter* у захворюваності людини гострими кишковими інфекціями.

Перспективи подальших досліджень. Недостатня вивченість проблеми кампілобактеріозу в Україні детермінує необхідність проведення комплексних медико-біологічних досліджень і розробки на їх основі системи ефективних еколого-профілактичних і протиепідемічних заходів відносно цієї інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тест-система для типовой дифференциации термофильных кампилобактеров / Н.З. Минаева, Б.Л. Черкасский, В.И. Минаев [и др.] // Новые методы диагностики СПИД, других вирусных и бактериальных инфекций в практике инфекционной службы: Тезисы докладов научной конференции (г. Алушта, 28–29 мая 1990 г.). — Симферополь. — 1990. — С. 70–71.
2. Чайка Н.А. Кампилобактериоз / Н.А. Чайка, Л.Б. Хазенсон, Ж.П. Бутцлер. // — Ленинград: Медицина. — 1988. — 352 с.
3. Электронно-микроскопическое изучение возбудителей кампилобактериоза / О.В. Рыбальченко, Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б. // Острые кишечные инфекции. — Ленинград: институт Пастера, 1986. — Выпуск 11. — С. 57–63.

Повний список першоджерел (1–77) знаходиться в редакції.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИЙ РОДА САМПУЛОВАСТЕР И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА

Д.Л. Кирик

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев
Представлен аналитический обзор литературы по проблеме биологических свойств кампилобактерий. Показана целесообразность разработки отечественных схем серо- и биотипирования для эпидемиологического мониторинга кампилобактериоза. Сделан вывод об актуальности изучения биологических свойств аутохтонных штаммов для разработки комплексной системы эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: кампилобактерии, биотипы, серотипы, антибиотикорезистентность, эпидемический процесс.

THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE CAMPYLOBACTER GENUS AND THEIR INFLUENCE AT THE CAMPYLOBACTERIOSIS EPIDEMIC PROCESS

D.L. Kyryk

P.L. Shupik National medical academy of postgraduated study, Kyiv

An analytical review of literature on the problem of biological properties of campylobacteria is presented. It is shown expedient to develop the home shemes of sero- and biotypization for the campylobacteriosis'epidemiological monitoring. A conclusion is made that the study of biological properties of local strains as well as the development of epidemiological surveillance.

Key words: campylobacteria, biotypes, serotypes, antibiotic resistance, epidemic process.