

УДК 579.842.22

## БИОЛОГИЯ БАКТЕРИЙ РОДУ PROTEUS ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Юрченко Л.А.

ДУ „Інститут мікробіології та імунології ім.  
І.І.Мечникова АМНУ”, м. Харків

Останні роки характеризуються значними змінами етіологічної структури інфекційної патології людини, які проявляються в різкому рості кількості захворювань, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами; значне місце серед них займають бактерії роду *Proteus* [ 1, 2 ].

Результати дослідницьких робіт по вивченню біології протейів за останні роки свідчать про етіологічну роль цих мікроорганізмів при виникненні різних запальних та гнійних процесів. До того ж бактерії роду *Proteus* утворюють асоціації з патогенними та умовно-патогенними бактеріями, збільшуючи їх негативну дію на макроорганізм. Більшість авторів висувують думку, що протей збільшує токсичні властивості збудників інфекційного процесу, знижує показники фагоцитозу лейкоцитами, затримує дію антибіотиків або збільшує стійкість до них асоціантів, але механізми цих явищ ще вивчені недостатньо.

Бактерії роду *Proteus* уражують травневий канал, дихальні органи, слухові, сечовивідного шляху, нервової системи та ін. У дітей молодшого віку деякі захворювання, викликані протеем, мають септичний характер. Широке розповсюдження цих збудників є слідством частого та не завжди раціонального використання антибактеріальних препаратів одночасно з високою стійкістю протейів до більшості з них.

Стан в Україні щодо цієї проблеми за останні роки погіршився. Викликає занепокоєння більш часте виникнення протейного сепсису, який зустрічається в 16 - 43,7% усіх септицемій. У хворих з післяопераційними ускладненнями, різними травматичними ушкодженнями протей висівали у 37% випадків. Із ран при хронічній гнійній інфекції протей виділявся у 25% хворих, при опіках – 45 – 62%. Значення протеею у розвитку нозокоміальних інфекцій зросло від 9,2 до 24,7%. Кількість інфекційних ускладнень у клініках різного профілю зросло у зв'язку з впровадженням нового обладнання, особливо з пластмасовими деталями, що пов'язано з відсутністю надійних засобів стерилізації. Здатність протеею до виживання у зовнішньому середовищі, стійкість до антисептиків та дезінфектантів, а також різноманітність шляхів інфікованості забезпечує постійну підтримку епідемічного процесу у лікарнях [ 3 ].

Серед захворювань протейної етіології особливої уваги потребують гострі кишкові розлади та захворювання сечовивідних шляхів. Кишкові розлади іноді мають характер ендемічних спалахів. До них відносять токсикоінфекції та гострі кишкові захворювання з різноманітними клінічними проявами,

а також діареї неясної етіології, які мають велике значення в патології дітей перших років життя.

Ураження сечовивідних шляхів протейної етіології за останні роки почастишали та становлять приблизно 40% всіх урологічних захворювань [ 4 ]. Запальні захворювання сечовивідних шляхів, викликані протеем, тривалі в часі, часто мають рецидиви, сприяють каменеутворенню. В останньому випадку є причинний зв'язок, тому що протей розщеплюють сечовину з виділенням аміаку, що обумовлює велику лужність сечі, яка сприяє каменеутворенню [ 5, 6 ].

Значення протеею як ускладнюючого фактору при кишкових та урологічних захворюваннях іншої етіології доведена. Нерідко протейна інфекція є ускладненням основного захворювання при лікуванні антибіотиками широкої дії. Однак питання о ролі протеею як первинного етіологічного фактору при цих захворюваннях важкий для вирішення.

Розвиненню патологічних процесів, спричинених протеем, сприяє порушення одного чи декількох захисних механізмів хазяїна, тому протейна інфекція частіше уражує вибірково контингенти осіб: дітей раннього віку, осіб старшого віку та ослаблених різними захворюваннями, хірургічними втручаннями [ 7 ].

Протей, як і інші умовно-патогенні мікроорганізми, мають виражену біологічну пластичність, яка дозволяє їм адаптуватися до різних умов існування. Висока природна та надана стійкість до антибіотиків сприяє епідемічному розповсюдженню цих бактерій та ускладнює боротьбу з викликаними ними захворюваннями.

Суперечливим є питання про місце протейів у мікробіоценозі кишок людини та частоті виділення їх у здорових осіб. Більшість авторів не відносять їх до нормальної мікрофлори кишок. В травневих шляхах протейі мають складні екологічні взаємовідносини з іншими мікроорганізмами: конкуренція за місця адгезії, обмін плазмідами, антагонізм за рахунок виділення розчинних продуктів обміну типа коліцинів. Під впливом різних факторів (дії антибіотиків, придбання плазмід) протейі можуть набувати або збільшувати свою патогенність.

Про етіологічну роль протейів свідчать також данні о виділенні штамів одних і тих же сероварів от хворих груповими захворюваннями. При гострих кишкових інфекціях у хворих, зазвичай, виділяються штами *Pr.mirabilis*, у здорових осіб - *Pr.vulgaris* [ 8 ]. У багатьох містах України було встановлено, що протейна інфекція реєструється в 6-15% випадків кишкових розладів [ 9 ].

Пусковим механізмом інфекційного процесу є адгезія бактерій на специфічних рецепторах слизових оболонок з утворенням комплексу "активна частина поверхневої структури бактерії – рецепторна частина клітинної мембрани". Цей процес пов'язан з наявністю у протейів відмінних від джгутиків тонких нитковидних утворень – пілей, або фімбрей [ 10 ].

В патогенезі багатьох інфекцій велике значення надається здатності протейів до адгезії до окремого типу епітеліальних клітин. Між штамами, виділеними

при сепсисі, з калу здорових та хворих на діарею, та з сечі хворих з бактеріурією, розбіжностей адгезивних властивостей не виявлено. Штами *Pr.mirabilis* прикріплювались лише до клітин чешуйчатого, але не перехідного епітелію. Вірогідно, ці мікроорганізми мають споріднення до різних рецепторів клітин сечового тракту людини. Для вірулентності протею при пієлонефритах також має значення здатність до утворення пілей. Вважається, що бактерії, які мають велику кількість пілей, здатні легко прикріплюватись до слизової оболонки лоханки та вражати її, але в паренхімі нирок пілі сприяють фагоцитозу, тому тут ці мікроорганізми абсцесів не викликають [ 11 ].

При раневих інфекціях бактерії роду *Proteus* головним чином є збудниками вторинних процесів, частіше зустрічаються в асоціації з іншими мікроорганізмами, патогенними та умовно-патогенними, збільшуючи дію останніх на макроорганізм. Протей викликає зниження фагоцитарної активності лейкоцитів щодо *St.perfringens*, що є одним з механізмів активації газової гангрени; також проростання спор обумовлено швидким зниженням окисно-відновлюваного потенціалу оточуючого середовища. Також в асоціації протей здатен затримувати дію антибіотиків або збільшувати стійкість до них стафілококу та інших збудників. Зміна рН середовища також сприяє розмноженню стафілококу. За даними деяких авторів, протей має гіалуронідазну активність, яка сприяє проникненню збудника в тканини макроорганізму.

Протеї за систематичним положенням належать до сімейства *Enterobacteriaceae*, роду *Proteus*, та мають

4 види: *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri* та *Proteus muhofaciens*. *Pr.mirabilis* та *Pr.vulgaris*- часті збудники „опортуністичних” інфекцій; *Pr.penneri*- викликають інфекції сечовивідних шляхів та нагноювання ран; *Pr. muhofaciens* виділяють з калу здорових людей та з навколишнього середовища [ 12 ]. Вперше описав протейів G.Hauser у 1885 році. Це Грам-негативна поліморфна паличка 1-4 x 0.4-0.6 мкм, перітрихи, спор та капсул не мають; факультативні анаероби, добре ростуть на простих поживних середовищах, оптимальна температура 25-37°C. Ферментативна активність протейів різноманітна та мінлива. По відношенню до вуглеводних середовищ характерна відсутність ферментації лактози та маніту та ферментація глюкози з утворенням кислоти та газу. Протеї здатні розкладати сечовину з утворенням аміаку та мають фенілаланіндезаміназу. Внутрішньовидова диференціація можлива завдяки здатності утворювати сірководень, індол та орнітіндекарбоксилазу. Два рідко виділяємих види *Pr.penneri* та *Pr.muhofaciens* не здатні утворювати сірководень. Для ідентифікації штамів в практичних умовах можливе використання таких біохімічних тестів: визначення феніл-аланіндезамінази, орнітіндекарбоксилази, середовище Клігlera для визначення здатності утворювати сірководень, тести на сечовину, лактозу, мальтозу та пептонна вода для тесту на індол [ 13 ]. Біохімічна характеристика бактерій роду *Proteus* наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. Біохімічні властивості видів роду *Proteus*

тест	<i>Pr.vulgaris</i>	<i>Pr.mirabilis</i>	<i>Pr.muhofaciens</i>	<i>Pr.penneri</i>
Уреаза	+	+	+	+
Фенілаланін	+	+	+	+
H <sub>2</sub> S	+	+	-	-
Індол	+	-	-	-
Сімонс	+, -	+, -	+	-
Орнітін	-	+	-	-
Мальтоза	+	-	-	-
Ксилроза	+	+	-	+
F-P	частіше -	+, -	+	-

З метою виділення чистої культури в практиці використовують поживні середовища Плоскірева, ВСА, посів на косий МПА за Щукевичем. На середовищі Плоскірева бактерії роду *Proteus* утворюють прозорі великі ізольовані колонії; на ВСА через 48 годин мікроорганізми утворюють вологі колонії брудно-коричневого кольору, на місці знятих колоній залишається темно-коричнева зона редукції, відповідна розміру колоній.

Диференційною ознакою бактерій є здатність до роїння. Ця форма бактерій набула назву Н-форми (від німецької *Nauch*- “наліт”). Роїння здійснюється за рахунок утворення клітин-швермерів довжиною 20-30 мкм через 3-4 години росту на МПА. Клітинна стінка швермерів утворює єдину оболонку без перетинок, по всій їх довжині рівномірно розташовані одинарні або

парні ядерні структури. Через 0.5-1 годину швермери починають перетворюватись в звичайні клітини, серед яких знову утворюються подовжені форми роїння [ 14 ]. На рідких поживних середовищах період регенерації приблизно дорівнює 21.5 хвилин. Під час роїння рух швермерів здійснюється лише при контакті одних клітин з іншими. Швермери не є формами, які утворюються в несприятливих умовах (дія антибіотиків, випромінювання та ін.), а являються формами життєвого циклу.

Для бактерій роду *Proteus* характерний розвинений джгутиковий апарат. Виявлено два типи джгутиків: перший тип- це довгі, з продольними смугами, їх завжди 4-5; другий тип- це глобулярні субодиноці, розташовані у 4-5 продольних рядків. Спіральний рух джгутиків передається від базального

тілця у формі нерухомого гачка, розташованого всередині клітини, шляхом перетворення хімічної енергії АТФ в механічну. Встановлено, що джгутики складаються з 3 переплених ниток глобулярного білку флагеліну. Процес складання та функціонування джгутиків кодують декілька генів.

На утворення джгутиків впливає стан поживного середовища: аерація (в аеробних умовах джгутиків виникає значно більше), рН (оптимум рН дорівнює 6-8), дія мутагенних та інгібуючих рухливості факторів ( додавання до складу поживних середовищ фенолу, діамантового зеленого, жовчі, етилового та фенілетилового спиртів та ін.) [ 15 ].

При деяких умовах протей може переходити з Н-форми до О-форми (від німецької ohne Nauch- “без нальоту”). При цьому він не здатен до роїння та утворює на поверхні агару ізольовані колонії з рівним краєм.

Тривалий час багатьма дослідниками ведеться розшифровка процесу роїння та аналіз можливих механізмів, керуючих цим процесом. Більшість нероючихся мутантів було отримано в результаті дефектів в синтезі флагеліна - білка, відповідаючого за обертання джгутика [ 16 ]. Також показано, що продукт декарбоксилювання фенілаланіну – фенетиламін може забороняти формування активних гетеротетрамерів гена – регулятора роїння, або забороняти закріплення його на ДНК [ 17 ].

В той же час виявлена практично однакова кількість джгутиків ( 4-8 на контур бактеріальної клітини ) в негативно пофарбованих препаратах бактеріальних клітин роючихся та нероючихся генетично зв'язаних пар штамів *Pr.vulgaris* та *Pr.mirabilis*, що свідчить о незалежності здатності до роїння від наявності у мікробних клітин флагелярного апарату. За допомогою електронної мікроскопії виявлені значні розбіжності в архітектурі колоній та розташуванні в них мікробних клітин, характерні для роючихся та нероючихся штамів *Pr.vulgaris* та *Pr.mirabilis*. Як показали дослідження, орієнтація бактерій в центрі колоній не залежить від здатності штаму до роїння. Прилягаючий до поверхні агару прошарок бактерій має майже вертикальну орієнтацію, наступні шари лежать з легким укліном. У нероючихся штамів така структура зберігається також на периферії колоній. У роючихся штамів мікробні клітини на периферії колонії значно перевершують за розміром бактерії з центру колоній; розташовані вони довгими лінійними групами, далеко відстороненими від краю колонії по вільному простору агару [ 18 ].

В результаті дослідження мутацій в трьох генах, кодуючих фрагменти флагеліна, отриманих в результаті лімітування кількості поживних речовин в рідких та агарових поживних середовищах, висунута гіпотеза, що *Proteus mirabilis* оцінює своє місцезнаходження в оточуючому середовищі та виявляє здатність до роїння та токсиноутворення, які, вірогідно, керуються одним і тим же сигналом, молекулярна природа якого поки що не розшифрована [ 19 ].

Вперше серологічну характеристику бактерій роду *Proteus* надав G.Wolf (1899), який показав, що

кожен штам протей серологічно індивідуальний та аглютинуються лише зі своєю сироваткою. У 1947 році F.Kauffmann та V.Perch склали антигенну діагностичну схему *Proteus Hauseri*, яка складається з 49 О-груп протей, та по 19 різним Н-антигенам розподіляється на 110 серотипів. В сучасній схемі протей мають 66 сероварів. У 13 О- та 4 Н-антигенів встановлено від 2 до 6 парціальних антигенів. Застосування антигенної схеми дозволило дослідникам з різних країн встановити циркуляцію штамів протей, характерних для кожного з регіонів. Що стосується серологічної ідентифікації протей в нашій країні, то цей вид досліджень не має широкого розповсюдження на практиці. В практичних лабораторіях зазвичай обмежуються констатацією наявності цих бактерій по їх характерному росту або при їх виділенні використовується обмежена кількість біохімічних тестів. Серологічне типування бактерій роду *Proteus* ще не належить до методів, використовуваних в практиці, в той же час без серотипування неможливо встановити етіологічну роль цих бактерій та визначити їх епідеміологічне значення.

Антигенна структура протей складна та багатокомпонентна. Оболонка бактеріальної клітини складається з клітинної стінки ( один шар муреїну ) та двох мембран- цитоплазматичної та зовнішньої. В зовнішній мембрані розташовані основні антигенні компоненти ентеробактерій: О-соматичний антиген, ліпополісахарид по хімічному складу та ендотоксин по біологічним властивостям, спільний антиген ентеробактерій; декілька головних специфічних білків; ліпопротеїн та декілька мінорних білків.

О-антиген *Pr.mirabilis* складається з трьох структурних елементів: ліпиду А, олигосахаридного ядра (кору) та О-специфічних бокових ланцюгів. Кор у ентеробактерій має однотипну структуру, боковинні ланцюги мають S- форми бактерій, що забезпечує їх О- специфічність. Клітини, які втратили в результаті генетичної мутації здатність синтезувати S- специфічну частину ЛПС, утворюють R- мутанти бактерій. Головними компонентами О- специфічних боковинних ланцюгів ЛПС протей є галактозамин, одна чи дві галактуронові кислоти та лізин. Порівняння хімічного складу ЛПС S- та R- форм протей показує, що ця мутація призводить до змін в О- специфічних ланцюгах та до втрати О- аглютинабельності.

Із зовнішньої мембрани *Pr.mirabilis* виділено 2 головних білка. Вони захищають мембрани від руйнування детергентами. Комплексні формування зовнішньої мембрани здатні взаємозбільшувати імуногенність кожного з них.

У протей також є пілі, не пов'язані з рухом. Вони обумовлюють адгезивність бактерій та здатність аглютинувати еритроцити тварин. Антигени пілей термостабільні. Дані про їх діагностичне значення суперечливі.

Джгутиковий Н- антиген може існувати в 3 формах: нативних високо-полімерних джгутиків, флагеліну- мономеру та полімеризованого флагеліну. Імуногенність їх різна. Найбільші титри антитіл

індуцирують нативні джгутики, трохи менші-полімеризований флагелін, найменші-мономер. Експериментально встановлено, що *Pr.mirabilis* в O-формі не втрачає повністю H-антиген та зберігає здатність ініціювати H-антитіла. Джгутики S- та R-форм *Pr.mirabilis* мають як спільні, так і індивідуальні антигенні компоненти, тоді як S- та R-мономерні флагеліни антигенно ідентичні, що свідчить на зв'язок антигенної специфічності із структурою первинного флагеліну та особливостями процесу полімеризації субодиниць флагеліну в ниті джгутика. Титри антитіл на H-антиген звичайно великі та перевищують рівень імунної відповіді на всі інші антигени мікробної клітини [ 11 ].

Антигенно-діагностична схема Кауфмана-Перч є достатньо надійною основою для серотипування протей. Однак при вирішенні практичних питань необхідно приймати до уваги можливість антигенних варіацій різної природи, а також наявність у протей інших активних антигенних субстанцій з різним, але ширшим, ніж O- та H-антигени, діапазоном антигенної специфічності.

Беручи до уваги дослідницькі дані, рекомендовано визначати в якості діагностичного рівня при інфекціях будь-якої локалізації рівень H-антитіл вище 1:80, O-антитіл- 1:20. При пієлонефритах та септичних станах диференціально-діагностичне значення має рівень H-антитіл 1:320 та вище. У здорових носіїв протейою H-антитіла зустрічаються у 5-10% випадків при титрі не вище 1:40. Деякі дослідники вважають, що при гострих інфекціях, особливо у дітей, діагностично цінним є не рівень антитіл, а зростання його в 4 рази та вище в динаміці захворювання, не залежно від первинного титру антитіл. При хронічних процесах більш важливі рівень та характеристика антитіл [ 20 ]. Таким чином, результати серологічних досліджень при протейній інфекції можуть стати одним з найважливіших критеріїв лабораторної діагностики.

Велика кількість робіт присвячена вивченню чутливості бактерій роду *Proteus* до антибактеріальних препаратів. Це обумовлено їх природною високою стійкістю до багатьох антибіотиків, а також їх роллю в інфекційній патології людини та необхідністю в зв'язку з цим пошуків ефективних лікувальних засобів. При введенні в лікувальну практику нових антибіотиків з'являються експериментальні роботи по вивченню чутливості до них протей.

Багато дослідників намагалися встановити залежність між чутливістю протей до різних антибіотиків та їх видовою, серогруповою належністю, біохімічною активністю, а також місцем виділення цих бактерій ( фекалії, сеча, гній хворих та ін.). Вважається, що культури, виділені з фекалій, більш чутливі до антибіотиків, чим виділені з гною чи сечі. Це пояснюють тим, що в лужному рН середовища активність деяких препаратів збільшується в десятки разів, а в тонкому кишечнику середовище має природньо лужний рН [ 21 ].

Вивчення механізмів формування антибіотикостійких штамів протей залишається

актуальним, бо з цим пов'язані питання раціональної терапії протейної інфекції. Встановлено, що не існує єдиного механізму виникнення антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів. Складність проблеми лікарняної стійкості обумовлена наявністю декількох типів стійкості, різноманітністю генетичних та біологічних механізмів: антибіотикорезистентність як результат спонтанних мутацій в структурних генах [ 22 ]; стійкість, обумовлена плазмідами, кодуєчими зміни в структурі цитоплазматичної мембрани або здатність до синтезу ферментів, які ін-активують антибіотики. Протеї здатні синтезувати  $\beta$ -лактамази (ESBL): позаклітинну пеніциліназу, карбеніцилін-гідролізуючу пеніциліназу, ампіциліназу тощо [ 23, 24, 25 ].

Знаходження серед бактерій роду *Proteus* великої кількості стійких штамів, особливо множинностійких носіїв R-плазмід, висуває необхідність розробки сучасної тактики застосування антибактеріальних препаратів з урахуванням використання різних засобів попередження розвинення у мікроорганізма антибіотикостійкості, пошуку препаратів, направлених проти R-факторів та їх поширення. Введення в практику нових лікарняних засобів висуває необхідність використовувати всі засоби для більш тривалого їх застосування.

При попаданні у організм людини чи тварини, протей вступає у взаємодію з мікроорганізмами асоціацій, які склалися у природних місцях мешкання. Взаємодія бактерій у мікробних ценозах може носити характер синергізму або антагонізму, причому при спільному рості у мікробів-асоціантів можуть проявлятися нові властивості, які змінюють характер взаємодій.

Розповсюдження протейою в кишечковому тракті хворих може бути обумовлено не тільки його високою стійкістю до антибіотиків, але й вираженою антагоністичною дією по відношенню до нормальної мікрофлори, в основі якого є продукція протейіцинів. Це дає можливість протейою посилено розмножуватись в кишечковому тракті та максимально проявляти свою патогенну дію [ 26 ].

В результаті дії патогенних бактерій у організмі накопичуються токсичні речовини. До таких сполук відносяться вивільнюючіся в результаті декарбоксілювання амінокислот аміни: гістамін, путресцин, кадаверин, агматин та інші. Вперше питання про кишкову інтоксикацію продуктами бактеріального розкладу білків підняв І.І.Мечников у 1956 р. Однак досі декарбоксилазна активність протейою вивчена недостатньо. Проведені досліді свідчать про здатність протейою синтезувати декарбоксилази глютамінової кислоти, орнітину, гістидину, аргініну та лізину; дезамінази до фенілаланіну, лейцину, норлейцину [ 27 ].

Штами протейою, виділеного з патологічного матеріалу, мають більшу кількість декарбоксилаз. При переході протейою в O-форму активність клітин зменшувалась. Тому припускається, що декарбоксилазна активність протейою пов'язана з наявністю у нього джгутиків.

Однією з причин ускладнюючої дії протею при гнійно- запальних процесах вважається його висока протеолітична активність та специфічність до білків м'язової та з'єднувальної тканин. Протей здатен гідро- лізувати желатину, фібрин, альбумін та казеїн. Протеїнази відносяться до позаклітинних ферментів, максимум накопичуваності яких у центрифугатах бульйонних культур для всіх штамів виявлено на 5-6 добу дослідження.

Патогенна дія ферментів бактерій роду *Proteus* може здійснюватись лише при умовах збільшеної проникненості тканин, її міжклітинних речовин, яка залежить від наявності у бактерій гіалуронідази. В наш час встановлено адаптивний характер цього ензиму. Індукторами синтезу ферменту можуть бути не тільки гіалуронова кислота, але також її структурні одиниці – глюкоуронова кислота та N-ацетилглюкозамин. Дані про гіалуронідазну активність протейів отримані лише для H- форм, паралельні досліди активності O- форм не проводились.

Гіалуронідаза протейів також відноситься до позаклітинних ензимів, максимум накопичуваності яких у центрифугатах та у бульйонній культурі припадає на 5-6 добу досліджень. При порівнянні гіалуронідазної активності штамів протею з його протеолітичною активністю, показано, що штами, які мають високу гіалуронідазну активність, частіше мали також високоактивні протеїнази. Патогенна дія гіалуронідази обумовлена збільшенням проникненості тканин для бактерій та руйнуванням гіалуронової кислоти, яка знаходиться у поверхняних структурах еритроцитів, що призводить до їх гемолізу [ 28 ].

До факторів патогенності протейів також належить лецитіназна активність. Як і у випадку з іншими ензимами, найвища активність лецитіназ була виявлена у штамів, виділених від хворих, та у більшості штамів, які знаходились в O- формі. Порівняння лецитіназної та гіалуронідазної активності показало їх взаємозв'язок.

Одним з факторів агресивності протейів є здатність до гемолізу еритроцитів. Питання про природу гемолітичного фактору залишається ще до кінця не вирішеним. В зв'язку з тим, що протей синтезує лецитіназу, яка має властивості бактеріального токсину та сильну гемолітичну дію, було цікавим порівняння гемолітичної активності штамів та лецитіназної. Виявилось, що штами, які мають високу гемолітичну активність, також мали високу лецитіназну активність, однак повного співпадіння між ними не виявлено.

Відсутність повної взаємозалежності між гемолітичною та лецитіназною активностями свідчить про наявність у протею інших факторів гемолізу – гемолізнів.

З переходом штамів в O- форму, гемолітична активність центрифугатів бульйонних культур різко зростала з одночасним збільшенням активності лецитіназ та гіалуронідази. У бактеріальних клітин в H- формі значну роль в проявленні гемолітичної активності відігравав джгутиковий апарат.

Окрім позаклітинних факторів патогенності, які з'являються у культуральному середовищі з максимумом активності у експоненціальну фазу росту ( на 4-5 добу ), у протейів знайдені гідралази нуклеїнових кислот ( ДНК-за, РНК-за ), які віднесені до внутрішньоклітинних, оскільки вони виділяються з кінця логарифмічної фази росту і їх кількість збільшувалась паралельно збільшення процесів відмирання клітин [ 29 ].

Таким чином, в патогенезі протейної інфекції значну роль грають ферменти патогенності, активність яких знаходиться в залежності від фізіологічного стану бактеріальної клітини.

В науковій літературі також маються доповіді про здатність *Pr.mirabilis* до внутрішньоклітинного проникнення у клітини фібробластів курячого ембріону та Her-2 ( клітини карциноми гортані ). Протей в O- формі виявився більш вірулентним в порівнянні з H- формою [ 30 ].

Як показують досліди, протей в O- формі характеризується збільшеною гіалуронідазною, лецитіназною та протеолітичною активністю. Лецитіназа є одним з найсильніших токсинів, гіалуронідаза- інвазійним фактором, протеолітичні ферменти також приймають участь у руйнуванні клітинних оболонок. Відсутність рухливості збільшує концентрацію цих ферментів в зоні локалізації мікроорганізму і цим збільшує їх цитопатичну дію. Таким чином, збільшенням цитопатичної дії протею в O- формі можна пояснити його більшу біохімічну активність, ніж в H- формі.

В заключення можна зробити такі висновки:

1. У протею, який є умовно- патогенним мікроорганізмом, наявні декілька ознак, характеризуючими його патогенність: гіалуронідаза, лецитіназа, протеїнази, декарбоксілази та дезамінази амінокислот, гемолізینی, гідралази нуклеїнових кислот ( ДНК-за, РНК-за ). Активність цих факторів патогенності вище у культур, виділених з патологічного матеріалу. Виявлен взаємозв'язок між окремими факторами патогенності. Активність ендферментів у штамів в O- формі вища, ніж у штамів в H- формі, що може бути пов'язано з локалізацією основних ферментних систем на цитоплазматичній мембрані.

2. Протейі мають високу біологічну пластичність та мінливість, які дозволяють їм пристосовуватись до різних умов існування.

### Література

1. Блатун Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции. // Врач.- 1998.- №1.- С.3-5
2. Девятков В.А., Петров С.В. Микробное обсеменение ран и профилактика гнойных осложнений. // Хирургия.- 1992.- №7-8.- С. 70-74.
3. Мишина М.М. Частота высеваемости энтеробактерий у больных с гнойно-воспалительными осложнениями после хирургического вмешательства и исследование их антибиотикочувствительности. // Медицина сегодня и завтра.- 2003.- №3.- С. 106-110.

4. Stickler D.J., Jones S.M., Aolusei G.O., and Waters M.G.. A Sensor To Detect the Early Stages in the Development of Crystalline Proteus mirabilis Biofilm on Indwelling Bladder Catheters. // J. of Clin. Microbiol.-2006.-Vol.44.- №4.- p.1540-1542.
5. Heimer R.S., and Mobley Harry L. T. Interaction of Proteus mirabilis Urease Apoenzyme and Accessory Proteins Identified with Yeast Two- Hybrid Technology. // J. of Bacter.- 2000.- Vol.182.- №22.- p.3635-3639.
6. Poor Carry A., Cocer Christopher, Dattelbaum D. J., and Mobley Harry L.T.. Identification of the UreR, an AraC-Like Transcriptional Regulator of the Urease Gene Cluster in Proteus mirabilis. // J. of Bacter.- 2001.- Vol.183.-№11.- p.2563-2571.
7. Мишина М.М. Этиологическая роль бактерий рода PROTEUS, выделенных у больных с гнойно – септическими осложнениями при помощи наборов МИКРО–ЛА–ТЕСТ® // Экспериментальна і клінічна медицина.- 2003. - № 1. – С. 9 – 11.
8. Федорина А.П. Биология протей и лечение вызванных им заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ивано- Франковск, Ивано-Франковский государственный институт, 1973.- 15 с.
9. Цыганенко А.Я., Мишина М.М., Оветчин П.В.. Этиологическая роль и биологические свойства современного протей. // Зб. наук. пр. наук.- практ. конф. „Сучасні проблеми дерматології, косметології та управління охороною здоров'я”.- Харків, 2004.- С. 23-24.
10. Габидуллин З.Г., Ишкильдин И.Б. Морфологические свойства и адгезивность бактерий рода Proteus. // Ж-л микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.-1989.-№6.- С. 83-86.
11. Протейная инфекция. / Лукач И.Г., Бидненко С.И., Бернасовская Е.П. и др.- Киев: Здоров'я, 1985.- 104 с.
12. Адаптированные методы биохимической идентификации родов Proteus, Providencia и Morganella: Информационно - методическое письмо. / Фёдорова Л.Г., Лиман Н.Г., Яковлева З.И., Манина Ж.Н.- Харьков, 2006.- 3с.
13. Романенко Э.Е., Рагинская В.П., Костикова В.Н. Идентификация бактерий рода Proteus. // Лабораторное дело.- 1974.- №2.- С. 96-99.
14. Belas R., Erskine D., Flaherty D. Proteus mirabilis Detective in Swarmer Cell Differentiation and Multicellular Behavior. // J. of Bacter.- 1991- Vol.173.- №19.- p.6279-6288.
15. Несторова Г.Н. Биология протей. / Учебное пособие.- Горький: ГГУ.- 1972.- 88 с.
16. Belas R., Erskine D., Flaherty D. Transposon Mutagenesis in Proteus mirabilis. // J. of Bacter.-1991.- Vol.173.- № 19.- p.6289-6293.
17. Lindsay G. Stevenson and Philip N. Rather. A Novel Gene Involved in Regulating the Flagellar Gene Cascade in Proteus mirabilis. // J. of Bacter.- 2006.- Vol.188.- №22.- p.7830-7839.
18. Бондаренко В.М., Гостева В.В., Клицунова Н.В., Захалева В.А., Габидуллин З.Г., Ишкильдин И.Б. Ультраструктурные особенности микробных клеток Proteus vulgaris и Proteus mirabilis, различающихся по способности к роению. // Ж-л микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.- 1987.- №1.- С.3-6.
19. Belas Robert and Suvanasthi Roose. The Ability of Proteus mirabilis To Sense Surfaces and Regulate Virulence Gene Expression Involves FliL, a Flagellar Basal Body Protein. // J. of Bacter. - 2005. - Vol.187.- № 19.- p.6789-6803.
20. Романенко С.Е. Характеристика бактерий рода Proteus и изготовление диагностических О- и Н-сывороток для их серологической идентификации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, Московский НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, 1973.- 15 с.
21. Блинская Б.В. Некоторые аспекты вирулентности бактерий рода Proteus: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, ОМУ, 1971.- 16 с.
22. Takahiro Murata, Makoto Ohnishi, Takeshi Ara, Chang-Gyun Han. Complete Nucleotide Sequence of Plasmid Rts1 : Implication for Evolution of Large Plasmid Genomes. // J. of Bacter.-2002.- Vol. 184.- №10 .- p.2587-2594.
23. Moland Ellen S., Hanson Nancy D., Black Jennifer A . Prevalence of Newer  $\beta$ -Lactamases in Gram- Negative Clinical Isolates Collected in the United States from 2001-2002. // J. of Clin. Microbiol.- 2006.-Vol.44.- № 9.- p.3318-3324.
24. Sakurai Y., Tsukamoto K., Sawai T. Nucleotide Sequence and Characteristic of Gene Carbenicillin-Hydrolysing Penicillinase. // J. of Bacter.-1991.- Vol. 173.- № 11.- p.412-415.
25. Luzzaro Francesco , Mezzatesta Marilina , Mugnatioli Claudia, Amicosante Gianfranco. Trends in Production of Extended S pectrum  $\beta$ - Lactamases among Enterobacteria of Medical Interest: Report of the Second Italian Nationwide Survey. // J. of Clin. Microbiol.- 2006.- Vol 44.- №5.- p. 1659-1664.
26. Керашева С.И., Рахманова Е.П., Зверева Н.М. Антибиотические и ингибирующие свойства протеев. // Антибиотики.-1973.- т.18.- №3.-С. 236-239.
27. Матусин З.Е., Ильинская Б.В. О вирулентности бактерий рода протей, выделенных при ожоговой болезни и других гнойно- воспалительных заболеваниях. // Вопросы ожоговой патологии. Сб.статей. Горький: ГГУ им. Лобачевского, 1970.- С. 166-170.
28. Ефимов Г.Е. Изучение факторов патогенности Pr.mirabilis: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, Челябинский мед.институт, 1978.- 14 с.
29. Мишина М.М. Комбінована дія протимікробних засобів і імуномодуляторів при протейній інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, ІМІ ім. Мечникова, 2004.- 13 с.
30. Несторова Г.Н. Патогенетическое значение эколого- физиологических особенностей бактерий рода Proteus ( из лекций по спецкурсу ). Горький: ГГУ им. Лобачевского, 1975.- 80 с.

УДК 579.842.22

**БИОЛОГИЯ БАКТЕРИЙ РОДА PROTEUS И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.**

**Юрченко Л.А.**

Представлен обзор научной литературы, представляющей современные данные о природе протей, его биологических свойствах, антигенной структуре, факторах патогенности, а также о взаимодействии протей с макроорганизмом и его нормофлорой.

**Ключевые слова:** протей, антигены, ферменты патогенности.

**UDC 579.842.22**

**BIOLOGY of BACTERIA PROTEUS SPP. and IT'S PATHOGENETIC SIGNIFICANCE.**

**Yurchenco L.A.**

The review of the scientific literature representing the modern data on a nature of Proteus spp., its biological properties, antigen's structure, pathogenic factors , and also about interaction Proteus spp. with macroorganismes and his normal microorganismes is submitted.

**Key words:** Proteus, antigens, pathogenic enzymes.

**УДК 579.842.22**

**БІОЛІГІЯ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

**Юрченко Л.А.**

Наданий огляд наукової літератури, яка повідомляє сучасні дані про природу протей, його біологічні властивості, антигенну структуру, фактори патогенності, а також про взаємодію протей з макроорганізмом та його нормофлорою.

**Ключові слова:** протей, антигени, ферменти патогенності.