

УДК 616.579.843

**РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ОСНОВНИХ ГЕНІВ  
ВІРУЛЕНТНОСТІ СЕРЕД ПРЕДСТАВНИКІВ  
РОДУ VIBRIO  
Петренко О.В.**

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

Вібріони широко розповсюджені в природі і є природними мешканцями водоймищ в різних географічних зонах, особливо з спекотним і помірним кліматом. Всі хвороби, викликані вібріонами, можна поділити на 2 групи: діарейні вібріози (холера, НАГ-інфекція, харчові токсикоінфекції, галофілїози) і тканеві вібріози (цистити, бактеріємії, раневі інфекції, запалення очей, легенів і інш.). Остання група вібріозів зустрічається рідко і є безпечна в епідемічному відношенні, а найбільший інтерес прикутий до діарейних вібріозів, збудниками яких є холерні вібріони серогрупи O1, не O1 та галофілїні вібріони, які здатні викликати холеру та ГКІ з різними проявами клінічної картини. Присутність в їх геномі блоків, як вірулентності так і персистенції, визначає здатність вібріонів існувати в організмі людини і розмножуватись в тонкому кишечнику, але при певних умовах вони можуть існувати в природних екосистемах у вигляді “вільноіснуючих” представників вібріофлори. Крім того, специфічні особливості організації генома вібріонів забезпечують внутрішньовидову їх різноманітність, що дозволяє їм легко адаптуватися в умовах зміни навколишнього середовища [1,2,3,4,5].

На південних територіях України щорічно висівають вібріони з різним набором генів патогенності, як з навколишнього середовища так і від хворих з гострими кишковими інфекціями. Такі штами не здатні до епідемічного розповсюдження, але пов’язані з діарейними захворюваннями, що заслуговує також пильної уваги в зв’язку з нанесенням шкоди здоров’ю людей [6,7].

**Таблиця 1. Загальні властивості генома V.cholerae**

| Властивості двох репліконів                                | Хромосома 1 | Хромосома 2 |
|--|-------------|-------------|
| Розмір, п.н.   | 2 961 151   | 1 072 914   |
| Відсоток G+C   | 47,7        | 46,9        |
| Загальна кількість відкритих рамок зчитувань (ORF), т.п.н. | 2 770       | 1 115       |
| Розмір ORF   | 952         | 918         |
| Число rRNA оперонів (16S, 23S, 5S)                         | 8           | 0           |
| Кількість tRNA   | 94          | 4           |
| Гени, кодуєчі білки з відомими функціями                   | 1 614 (58%) | 465 (42%)   |
| Гени, кодуєчі білки з невідомими функціями                 | 641 (23%)   | 584 (21%)   |
| Гени, кодуєчі білки, для яких невідомі гомологи            | 515 (19%)   | 419 (38%)   |

На великій хромосомі (2,96 млн.п.н.) знаходяться гени відповідальні за реплікацію, транскрипцію, трансляцію, біосинтез клітинної стінки і роботу інших життєвоважливих систем, а також основні гени патогенності, які розташовані в значній

Метою даного огляду є порівняльний аналіз генів вірулентності в різних видів вібріонів та виявлення генетичних детермінант, які можуть бути закладені в основу виникнення нових штамів вібріонів з додатковими факторами патогенності.

**V.cholerae O1**

Багаторічне вивчення біологічних властивостей вібріонів показало, що тільки один вид вібріонів V.cholerae O1 серогрупи здатний викликати одну з найдавніших антропонозних інфекцій – холеру. Збудники холери несуть в своєму геномі повну «касету» генів вірулентності і здатні продукувати холерний екзотоксин СТ, який і викликає діарею. В результаті еволюційних змін генома V.cholerae O1, в межах виду утворились три епідемічно небезпечних варіанти з різним поєднанням генів патогенності та пандемічності: холерні вібріони O1 серогрупи класичного біовару, так званий азійський тип, який викликав 5 і 6 пандемію в світі (1883-1925 рр.), стосовно ж 1-4 пандемії, то достовірних даних про їх збудників немає; холерні вібріони O1 серогрупи біовару ельтор – збудники 7 пандемії (з 1961 року і по теперішній час); V.cholerae O139 або бенгальський штам, який викликав спалах холери в 1992 році в Індії [1,3,8].

Різноманітність штамів, які здатні викликати епідемію холери, пов’язані із складністю геномної організації V.cholerae. Геноми штамів різних біоварів і серогруп мають суттєві відмінності один від іншого по набору генів, відповідальних за вірулентність і здатністю виживати в несприятливих умовах навколишнього середовища. Характерною особливістю вібріонів є їх здатність перебування як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі. Для існування в таких різних екологічних нішах геном вібріона повинен мати набір генів, притаманний і патогенним і «вільноіснуючим» видам. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що вид V.cholerae характеризується відносно великим розміром генома (до 4 млн. пар нуклеотидів) і наявністю двох кільцевих хромосом з різними функціями і розмірами.

мірі на мобільних генетичних елементах (МГЕ) і відрізняються від основної частини генома по G-C складу [9,10]. Мала хромосома (1,07 млн.п.н.) має в своєму складі до 42% генів, які кодуєчі білки з відомими функціями, деякі з них входять до складу

інтегронного острова. Незначна частина генів пов'язана з резистентністю до антибіотиків, але основною функцією малої хромосоми вважають захват чужерідних генів, які можуть бути корисними для вібріона [9]. Вважали, що мала хромосома походить від магеплазміди, так як острови інтегронів частіше всього локалізуються на плазмідах. Але в 2002 р. К. Tagomori [11] з с півавторами показав, що у *V.parahaemolyticus* острови інтегронів знаходяться на великій хромосомі. Таке розташування генетичного елемента на різних хромосомах у одного і того ж рода *Vibrio* дало привід для сумніву в походженні малої хромосоми від мегаплазміди. Припускають, що хромосома 2 забезпечує вібріонам еволюційну перевагу для виживання в водних екосистемах, де вібріони часто є домінуючими мікроорганізмами [12].

З наведеної таблиці загальних властивостей вібріонів видно, що для більшої половини генів вібріонів відомі білки, які вони продукують і їх функції, а для іншої частини генів, незважаючи на глибокі дослідження холерних вібріонів, багато властивостей залишаються невивченими. Враховуючи високий рівень варіабельності структури і функції генома холерних вібріонів, можна визнати, що в ході еволюційних змін в межах виду можливе виникнення більш успішних патогенних варіантів.

Конкретний механізм формування епідемічних варіантів холерного вібріона поки що невідомий, але на основі результатів генотипування та мультилокусного секвенування вважається, що патогенні клони класичного і ельтор вібріонів походять від 2-х різних, але близькоспоріднених авірулентних предкових форм O1-серогрупи, які мешкали в навколишньому середовищі [1]. Першим генетичним елементом, який необхідний для формування патогенного клона, були гени *tcpA-F*, які кодують біосинтез основного фактора колонізації - токсинорегуемих пілей адгезії TCP. В той же час TCP служать рецептором для нитчатого фага CTXφ, який несе «касету» вірулентності, до складу якої входять гени трьох токсинів – *ctxAB*, *zot*, *ace*. Так авірулентні вібріони завдяки трансдукції різних варіантів фага CTXφ завершили формування патогенних штамів, які потім стабільно збереглися в їхньому геномі в вигляді профага і продукують холерний екзотоксин (СТ), який викликає різні діареї [13]. В свою чергу оперон *ctxAB* складається з двох генів *ctxA* і *ctxB*. Ген *ctxA* відповідає за токсичну активність вібріона, тобто за продукцію токсина і є стабільною структурою, а ген *ctxB* забезпечує приєднання молекул токсина з епітеліальними клітинами тонкого кишечника і як виявилось, є варіабельною структурою. Останнім часом в гені *ctxB* вібріонів виявлено різні мутації, що дозволяє провести генотипування холерних вібріонів базуючись, даним геном. В залежності від наявності тієї чи іншої амінокислоти в нуклеотидній позиції від першого стартового кодона генома *ctxB*, холерні вібріони розділили на 7 генотипів. До *V.cholerae* O1 належать генотипи: 1, 2 (Class); 3, 7 (El Tor), до *V.cholerae* O139 – 3, 4, 5, 6 (El Tor) [14].

Також з'ясовано, що гени *ctxAB* присутні в хромосомі 2-4% штамів *V.cholerae* non O1/O139-серогрупи [15] і у ряду штамів *V.mimicus* [16], які не здатні викликати епідемію холери. Штами холерного вібріона, які продукують холерний токсин, але не здатні до колонізації кишечника людини, практично є авірулентними, тому очевидно, що гени *tcp* розглядають в якості другого генетичного маркера епідемічно небезпечних штамів. Це дає можливість стверджувати, що тільки при наявності в геномі холерних вібріонів повної «касети» генів вірулентності є загроза виникнення спалаху холери.

На сьогоднішній час також відомо, що проявлення вірулентності вібріонами регулюється кількома системами, серед яких центральне місце займає глобальна регуляторна система, в яку входять 7 хромосомних генів (*toxR*, *toxS*, *aphA*, *aphB*, *tcpP*, *tcpH*, *toxT*), які через регуляторний каскад координують змінюють експресію біля 20 різних генів вірулентності, включаючи гени *ctxAB* і *tcpA-F*. Глобальним геном-регулятором в указаній системі є ген *toxR*, який контролює активність оперона *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 [17,18].

Крім того, до принципово важливих генів вірулентності відноситься і хромосомний ген *hapA*, детермінуючий біосинтез розчинної гемаглютинин/протеази, яка порушує різні рецептори кишечного епітелію, обумовивши прикріплення вібріона до поверхні тонкої кишки, сприяючи виведенню вірулентних клонів зі стулом хворого в навколишнє середовище [2].

Важливе значення набуває і ген *mshA*, який контролює продукцію манозочувливих гемаглютинуючих пілей IV типу, що дає можливість вібріонам утворювати біоплівку, яка грає ключову роль в виживанні вібріонів в водній екосистемі. Біоплівка, як правило, складається з живих і перебуваючих у спокої клітин, замкнених в екзополімерний матрикс, який забезпечує стійкість бактерій до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Утворення біоплівки у холерних вібріонів ельтор є важливим моментом в життєвому циклі *V.cholerae*, який сприяє їх збереженню в природних водних умовах в міжепідемічному періоді [19,20].

В 2010 році на Гаїті виник спалах холери, і за півтора роки зареєстровано уже півмільйона захворілих та біля 7 тис. померлих. Дослідження біологічних властивостей гаїтянського штама на молекулярно-генетичному рівні показало відмінності в структурі генома від попередніх збудників холери. Дані штамів поєднали в собі гени патогенності двох біоварів: класичного та ельтор, що дало можливість сформуватися новому гаїтянському штаму з наступними параметрами: *V.cholerae* O1, ЕльТор, Огава; *tcpA* – ЕльТор; *ctxB*-класика, 7-й генотип; *rstR*-ЕльТор [14]. Успішна комбінація різних генів

вірулентності, пандемічності і персистенції привело до невітшливих для людства подій, за короткий еволюційний період виник новий штам *V.cholerae*. Очевидно, що основним механізмом еволюції збудників холери є горизонтальний переніс генів. Локалізація основних генів вірулентності на чужерідних для холерного вібріону МГЕ, забезпечує високий рівень варіабельності структури і функції генома *V.cholerae* і визначає можливість формування патогенних клонів з поєднанням нових властивостей.

Вивчення генетичних детермінант *V.cholerae* O1, виділених в Україні, дало можливість встановити, що штамми холерних вібріонів, виділені з навколишнього середовища південних та південно-східних регіонів України, не несуть в собі основних генів вірулентності або мають тільки декілька генів вірулентності – *toxR* і *hapA*. Такі штамми холерного вібріона є авірулентними і не мають епідемічного значення. Але слід відмітити, що в Україні за декілька десятиліть пройшло укорінення холерних вібріонів O1 серогрупи, які постійно рееструються, як в об'єктах навколишнього середовища, так і у хворих на ГКІ. Також в останні роки почали виявляти холерні вібріони з різною комбінацією генів патогенності *ctxAB*, *tcrAF*, *toxR* [6]. З розвитком економічних зв'язків та міграцією населення періодично проходить заніс холерних вібріонів на територію країни, які викликають спалахи холери, як це трапилося в 1994, 1995, 2011 роках. Холерні вібріони, які викликали спалахи холери, по своїм біологічним властивостям відповідали патогенним штаммам і несли в своєму геномі повну касету генів вірулентності. Базуючись вище викладеними даними можна зробити припущення, що існуюча циркуляція різноманітних представників вібріонів з різним генетичним потенціалом в водних акваторіях південних регіонів України, зміна кліматичних умов в напрямку потепління та наявність мобільних геномних елементів може призвести до формування місцевих клонів вібріонів з новими патогенними властивостями.

### ***V.cholerae non O1***

Холерні вібріони не O1 групи також розповсюджені в водних акваторіях і поряд з іншими патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами здатні викликати у людей гострі кишкові інфекції в вигляді спалахів або спорадичних випадків. Вони, як і збудники холери, за основними таксономічними ознаками відносяться до виду *Vibrio cholerae*, а за ознаками внутрішньовидової диференціації – ближче до біовара ельтор [21,22]. Основним методом диференціації *V.cholerae non O1* групи є реакція аглютинації з типуючими сироватками. З великої різноманітності серогруп циркулюючих в навколишньому середовищі *V.cholerae non O1* групи, переважне значення в патології людини мають серогрупи – O5, O34, O47. Діарейні захворювання, викликані нетоксигенними холерними вібріонами не O1, рееструються від 0,2 до 3 % від суми кишкових інфекцій [21,23,24]. На фоні широкого розповсюдження цих мікроорганізмів в природі і при такій низькій частоті захворювань, їх розглядали як

умовно-патогенні штами. Така точка зору була до виникнення в 1992 р. в Індії і Бангладеш спалаху холери, яка викликана токсигенними холерними вібріонами невідомої до того часу O139 серогрупи. Теоретично припускають, що поява нової токсигенної серогрупи пов'язана з численними мутаціями і генетичними обмінами в штаммах вібріонів ельтор. Інші припущення вказують на те, що *V.cholerae* O139 серогрупи існувала в навколишньому середовищі, але в нетоксигенній формі, а гени токсигенності отримала від циркулюючих в регіоні вірулентних штамів *V.cholerae* O1 [5]. Поява природних штамів з комбінацією властивостей різних біоварів та серогруп показала, що між вібріонами проходить постійний генетичний обмін генами і це є суттєвим фактором в еволюції видів.

Молекулярно-генетичний аналіз штамів *V.cholerae non O1* показав, що вони не несуть в своєму геномі основних генів вірулентності - *ctxAB*, *tcrA* і це унеможливає їм спроможність колонізувати і розмножитися в тонкому кишечнику людини та в подальшому продукувати холерний екзотоксин. В той же час етіологічна небезпечність даних вібріонів обумовлена рядом додаткових токсинів, набір і рівні експресії яких можуть бути неоднаковими у певних штамів і визначають, відповідно, різну клінічну картину викликаних ними гострих кишкових інфекцій, від слабкої і поміркованої діареї до вкрай важкого зневоднення [1,25].

До основних факторів вірулентності *V.cholerae non O1* можна віднести токсини *Zot* і *Ace*, які входять до так званої «касети вірулентності» філаментозного фага СТХФ, а також гемолізину, які кодуються кластером генів *hly*, та інші токсини, кількість яких з кожним роком збільшується, проте роль кожного з них в розвитку захворювань залишається спірним або недостатньо вивченим.

Біологічну дію *Zot* на кишечкову тканину було вперше виявлено в 1991 р. [26,27]. Дослідження, проведені на штаммах холерних вібріонів з делецією гена *ctx*, показали, що такі штамми, втративши здатність до синтезу холерогена, все одно викликали у більшої частини (54%) добровільців слабку або помірну діарею (0,3-2,1 л), а також спазми кишечника, анорексію, супернатанти підвищували проникливість кишечника кроликів, а при електронно-мікроскопічних дослідженнях спостерігалось послаблення міжклітинних щільних контактів (*tj*) в *zonula occludens* місцях кишечника, оброблених культуральним розчином *in vitro*. Дія *Zot* була миттєвою, але недовгою і зворотньою, токсин був термолабільний, чутливий до протеаз і нейтралізувався сироваткою перехворілих холерою або вакцинованих атенуйованими штамми. Такий механізм дії здатний порушити міжклітинні щільні контакти (*tj*), та може забезпечити більш вільний доступ токсинів і інших білків до клітинної мембрани, що знижує резистентність кишечкової тканини і підвищує її проникливість.

Другий токсин – Ace – був виявлений [26] після того як подальша атенуація вакцинних штамів шляхом делеції *ctx* і *zot*-гена не привели до втрати реактогенності. Секвенування гена *ace* та аналіз амінокислотної послідовності кодуемого ним пептида встановили, що Ace-токсин викликає накопичення значної кількості рідини в ізольованих петлях кишечника кролика і переважно є кислий, здебільшого гідрофобний протеїн. Передбачають, що механізм дії Ace обумовлюється проникненням гідрофобної  $\alpha$ -спіралі в мембрану ентероцита і формуванням іон-прониклої пори, внаслідок чого рідина з іонами надходить в просвіт кишечника, формуючи діарею [28].

Властивості і функції токсинів *Zot* та *Ace* були передбачені на основі порівняльного комп'ютерного аналізу кодуєчих генів і їх продуктів з спорідненими кишковими бактеріями, які знаходяться в GenBank.

Значну роль в епідзначенні холерних вібріонів відіграє їх гемолітична активність. Встановлено, що продукція гемолізіна холерних вібріонів контролюється як найменше 5 генами: *hlyU*-транскрипційний регуляторний ген, локалізований на великій хромосомі та консервативна комбінація генів малої хромосоми – *lec* (лецитиназа) – *hlyA* (гемолізін) – *hlyB* – *hlyC* (ліпаза), яка характерна для всіх представників *V.cholerae*, незалежно від біовара, належності до *O1* групи, наявності гена *ctx* та фенотипового проявлення гемолітичності [1,29]. Основними компонентами, які беруть участь в гемолізі еритроцитів барана атоксигенними холерними вібріонами, є галактозо специфічний лектин (*HlyA*), лецитиназа (*lec*) і ліпаза (*hlyC*).

Продуктом гена *hlyA* є рициноподібний лектин. Рицин – отруйна речовина токсальбумін, який є одним із перших відкритих лектинів. Лектини – білки рослинного походження, які мають властивості аглютинувати еритроцити за рахунок специфічного розпізнавання вуглеводів мембран. Наявність в амінокислотній послідовності поліпептида *HlyA* мотива  $\beta$ -ланцюга рицину і проявлення специфічної активності до галактозидів підтверджують думку, що гемолізін холерних вібріонів є альтернативним токсином. В зв'язку з процесами мінливості холерних вібріонів, формування нових клонів, варіантів і риботипів, не виключено, що такий токсин з властивостями рицину може проявити себе як фактор вірулентності [29].

Різноманітність додаткових токсинів холерних вібріонів не обмежується розглянутими в даному огляді. Останнім часом надходять повідомлення про знаходження неідентифіцированих токсинів у штамів, які пов'язані з захворюванням людей [26]. Можливо, в подальшому вони будуть ідентифіцировані як уже відомі токсини, але є ймовірність виявлення нових, ще неописаних факторів.

## V. *parahaemolyticus*

Один із патогенів рода *Vibrio*, який також розповсюджений в водних акваторіях і викликає вібріозі людини, є *V.parahaemolyticus* або інша його назва «галофільний мікроорганізм», яка походить від грецьких слів «галс»-сіль і «філео»-люблю, тобто солелюбивий. Про галофільні вібріони, що викликають захворювання у людей, стало відомо з 50-х років, коли в Японії почали виникати спалахи кишкових інфекцій невиявленої етіології після вживання морепродуктів. Дослідження встановили, що основним збудником даного захворювання був парагемолітичний вібріон [23,25]. Крім Японії, спалахи галофільозів спостерігаються в США, Англії, Індії, Іспанії і інших приморських країнах світу. Частіше всього захворювання викликається при вживанні в їжу риби, крабів, креветок, устриць, а також солених овочів. Починаючи з 1996 року в світі реєструються спалахи, обумовлені вібріонами серогруп *O3:K6*, *O4:K68*, *O1:K25*, *O1:KUT*, *O6:K18*, які виявились генетично спорідненими, що дає можливість говорити про їх походження від патогенного варіанта *V.parahaemolyticus O3:K6* [4,30].

В Україні щорічно виділяють парагемоліти з навколишнього середовища та з морепродуктів в південних та південно-східних регіонах. Серед людей реєструються як поодинокі випадки, так і спалахи гострих кишкових інфекцій. Один з найбільших спалахів галофільозів був зареєстрований в 1984 році в містах Бердянськ, Керч, Маріуполь та Миколаєві. При бактеріологічному дослідженні у приблизно 750 захворілих були виділені парагемолітичні вібріони [25]. Основним фактором передачі інфекції була в'ялена та слабосолена риба, приготовлена в домашніх умовах, а також морська вода, яку люди могли заковтнути при купанні в морі. На прибережних територіях Азовського та Чорного морів до теперішнього часу постійно реєструються випадки захворювання на галофільоз в більшій чи меншій мірі. Один із останніх значних спалахів галофільозу був зареєстрований в Одесі в 2006 році, при якому джерелом інфекції була слабо-солена тюлька, захворіло близько 70 чол.

Прояви токсикоінфекції пов'язують із здатністю парагемолітичних вібріонів продукувати токсини, які викликають різноманітну клінічну картину у захворілих [31,32]. Вірулентні властивості галофільних вібріонів пов'язані з гемолізінами, які контролюються різними геномними локусами, а також рядом ферментів - уреазою, протеазою, фосфоліпазою і інш., які необхідні для існування вібріонів в різних екологічних нішах. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження показали, що основним фактором вірулентності парагемолітичних вібріонів є прямий термостабільний гемолізін (TDH), який володіє кардіотоксичною і ентеротоксичною дією. Встановлено, що до 90 % клінічних штамів парагемолітичних вібріонів здатні продукувати термостабільний прямий гемолізін (TDH), а штами, виявлені з навколишнього середовища, тільки від 1-10 % випадків [30,33]. Про наявність патогенних властивостей парагемолітичних вібріонів може свідчити позитивна реакція на кров'я-

ному агарі Вагатсума, так званий феномен Канагава. Виявлена закономірність, що всі Канагава-позитивні штами несуть в своєму геномі ген *tdh*, який в свою чергу пов'язаний з наявністю термостабільного прямого гемолізіна (ТДН).

Проте в 80-х роках з'явилися повідомлення про виділення від хворих гастроентеритом в різних географічних регіонах Канагава-негативних парагемолітичних вібріонів. Пізніше було встановлено, що дані штами продукують інший гемолізін – ТДН-споріднений (TDH-related hemolysin), скорочено TRH [31]. Ген *trh*, контролюючий синтез гемолізіна, має 70-80% гомології з *tdh* і зв'язаний з кластером генів уреазини на малій хромосомі [4].

Продукція TRH відмічена тільки в уреазопозитивних штамів, але не всі Ure+ вібріони продукують TRH *in vitro*, що підтверджує існуючу думку про незалежну експресію генів *trh* і уреазного кластера [33]. Гемолізін TRH володіє термолабільними властивостями, при прогріванні культур до 60°C протягом 10 хвилин приводить до втрати гемолітичних властивостей. Відомо, що ТДН, на відміну від TRH, при подібній тепловій дії є термостабільним гемолізином.

Слід відмітити, що уреазопозитивні вібріони, в геномі яких присутні одночасно гени *tdh* і *trh*, не експресують їх *in vitro*. Такі штами не проявляють активності ні по відношенню до еритроцитів людини в тесті Канагава, ні по відношенню до еритроцитів курей в об'ємній реакції гемоліза. Японські вчені мають припущення, що такий факт пояснюється існуванням неуреазного фактора, асоційованого з низьким рівнем продукції гемолізіна у штамів володіючих одночасно генами *tdh* і *trh* [32].

В південних регіонах України поява «пандемічного» штама *V. parahemolyticus* можлива в результаті заноса їх із інших регіонів світу, але не виключається можливість формування місцевого варіанта з високим патогенним потенціалом і здатністю до епідемічного розповсюдження, що потребує поглиблених досліджень.

## Висновки

Вивчення еволюційних перетворень представників роду *Vibrio* засвідчує, що в їх основі лежить горизонтальний переніс чужерідних геномних блоків, розміщених на мобільних генетичних елементах. Вбудовування вірулентних блоків в геном вібріонів забезпечило появу нових вірулентних клонів не тільки з пандемічним потенціалом, але і наділених здатністю виживати як в інфікованому макроорганізмі так і в навколишньому середовищі. Крім того, наявність в геномі інтегрального острова дозволяє вібріонам захоплювати корисні для себе гени за допомогою описаних вище генетичних механізмів та формувати геномні варіації збудників вібріозів з новими властивостями. Враховуючи різноманітність умов, в яких перебувають вібріони, біологічне значення високого рівня мінливості їх генома полягає в тому, що цей механізм

забезпечує їм існування в різних екосистемах і дозволяє уникати захисної відповіді клітин хазяїна.

Приведені данні показують, що в світі і в Україні завжди є ризик виникнення спалаху ГКІ, викликаних різними представниками роду *Vibrio*, які мають різний патогенний потенціал, тому необхідно проводити постійний молекулярно-біологічний моніторинг з визначенням розширеного спектру генетичних детермінант вірулентності в штамів вібріонів, які циркулюють на епідемічно небезпечних територіях.

## References

1. Avdeeva E. P., Mazrukho B. L., Ishina E. V., Voronezhskaia L.G. Evaluation of a method for the serological identification of *Vibrio cholerae* non-01 // *Microbiol.* – 2001. - N 4. – P. 75-78.
2. Current problems in cholera. // Edited by V. I. Pokrovsky. – Moscow. – 2000. – P. 383.
3. Biological properties of cholera vibrios isolated in the territory of Ukraine in 2010. // Informational-analytical report. – Simferopol. - 2011. – P. 16.
4. Golubyatnikov M. I., Zakharova V. A. et al. Decades of observation of the circulation of halophilic vibrios isolated by bacteriological laboratory CSES on WT in Illychivsk. // Materials of science-practical conference. – Illychivsk. - 2005. – P. 136-140.
5. Annual US epidemiological surveillance. ([www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/vibriosis.htm](http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/vibriosis.htm)).
6. Monakhova E. V., Pisanov R. V. Toxins of *Vibrio cholerae*. // *Molecul. genetics.* – 2005. – N 2. – P. 7-17.
7. Osin A. V., Nefedov K. S., Eroshenko G. A., Smirnova N. I. Comparative genomic analysis of *Vibrio cholerae* El Tor pre-seventh and seventh pandemic strains isolated in various periods. // *Molecul. genetics.* - 2005. - Vol. 41. - N 1.- P. 1-10.
8. Padchenko A. G. Epidemiology of vibrioses and specific features of vibrio flora circulation on the territory of Ukrainian SSR. // Autoref. thesis of cand. of med. sciences. - Kiev. – 1986.
9. Pisanov R. V., Monakhova E. V. Computer analysis of nucleotide and amino acid sequence of *zot* ctx gene in *Vibrio cholerae* // Materials of the Cholera Problem Committee. – Rostov-on-Don. – 2002. – Vol. 15. – P. 97-99.
10. Smirnova N. I., Cheldyshova N. B., Zadnova S. P., Kutyrev V. V. Molecular genetic features of *Vibrio cholerae* classica strains which caused an epidemic of Asian cholera in Russia in 1942. // *Molecul. genetics.* – 2001. - N 4. – P. 12- 16.
11. Smirnova N. I., Nefedov K. S., Osin A. V., Livanova L. F., Krasnov Y. M. A study of the distribution of regulatory genes controlling expression of virulence genes among strains of *Vibrio cholerae* biovar El Tor differing in their pandemic potential // *Molecul. Genetics.* -2007. - N 1.- P. 15-22.
12. Smirnova N. I., Kutyrev V. V. Evolution of the *Vibrio cholerae* genome // *Molecul. genetics.* - 2004. - N 4.- P. 3-13.
13. Smolikova L. M., Golenischeva E. N. et al. Production of hemolysin TRH by urease-positive *Vibrio parahemolyticus* *in vitro*. // Materials of the Cholera

- Problem Committee. – Rostov-on-Don. – 2011. – Vol. 24. – P. 138-142.
14. Supotnitsky M. B. Cholera in Haiti // Biopharmaceuticals. – 2010. - N 4. – P. 47-50.
15. Telesmanich N. R., Bezuglova E. V., Mishankin M. B., Vinokur N. I. Role of lectin (hlyA) in the hemolytic and hemagglutinating activity of *Vibrio cholerae* // Microbiol. – 2004. - N 5. – P. 12-16.
16. Ali A., Johnson J. A., Franko A. A. et al. Mutations in the Extracellular Protein Secretion Pathway Genes (*eps*) Interfere with Rugose Polysaccharide Production in and Motility of *Vibrio cholerae*// Infect. And Immun. – 2000. – Vol. 68. - N 4. – P. 1967 – 1974.
17. Boyd, E. F., Moyer K.E., Shi L., Waldor M.K. Infectious CTX and the vibrio pathogenicity island prophage in *Vibrio mimicus*: evidence for recent horizontal transfer between *V. mimicus* and *V. cholerae* // Infect. Immun. - 2000. - Vol. 68. -P.1507-1513.
18. Chiavelli D.A., Marsh J.W., Taylor R.K. The mannose-sensitive hemagglutinin of *Vibrio cholerae* promotes adherence to zooplankton // Appl. Environ. Microbiol. -2001. - Vol.67. - N7. - P.3220-3225.
19. Colwell R.R., Hug A. Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*. The causative agent of cholera // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 740. – P. 44-54.
20. Faruque S. M., Albert M. J., Mekalanos J.J. Epidemiology, Genetics, and Ecology of Toxigenic *Vibrio cholerae*// Microbiol.Mol.biol. Rev. – 1998. – Vol. 62. – N 4. – P.1301-1314.
21. Heidelberg J.F., Eisen J.A., Nelson W.C. et al. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae* // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 477-483.
22. Honda T., Ni Y., Miwatani T. Purification and characterization of a hemolysin produced by a clinical isolate of Kanagawa phenomenon-negative *Vibrio parahaemolyticus* and related to the thermostable direct hemolysin // Infect. Immun. – 1988. - Vol. 56. - N4. – P. 961-965.
23. Krukonis E.S., Rosa R. Yu, Di Rita V.J The *Vibrio cholerae* ToxR/TcpP/ToxT virulence cascade: distinct roles for two membrane-localized transcriptional activators on a single promoter// Mol.Microbiol. -2000.- Vol.38. - N1.- P.67-84.
24. Nakaguchi Y., Okuda J., Iida T., Nishibuchi M. 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 //Microbiol.Immunol. – 2003. – Vol.47. - N 3. – P. 233-239.
25. Nitshibuchi M., Kaper J.B. Thermostable direct hemolysin gene of *Vibrio parahaemolyticus*: a virulence gene acquired by a marine bacterium // Infect.Immun. – 1995. – Vol.63. – P. 2093-2099.
26. Park K.-S., Iida T., Yamaichi Y. et al. Genetic characterization of DNA region containing the *trh* and ure genes of *Vibrio parahaemolyticus* // Infect.Immun. – 2000. – Vol. 68. - N10. – P. 5742-5748.
27. Rivas M. C., Toma E., Miliwesky M. J. et al. Cholera isolates in relation to the “eight pandemic”// Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 926-927.
28. Sakazaki R., Gomez C.I., Sebted M. Taxonomical studies of the so-called NAG Vibrios// Jap. J. Med. Sci. Biol. – 1967. – Vol. 20. – P. 265-280.
29. Tagomori K., Iida T., Honda T. Comparison of Genome Structures of Vibrios, Bacteria Possessing Two Chromosomes// J. Bacteriol. – 2002. – Vol. 18. - N 16. – P. 4351-4358.
30. Tamplin M.L., Ahmed M.K., Jalali R. et al. Variation in epitopes of the B subunit of El Tor and classical biotype *Vibrio cholerae* O1 cholera toxin. // Gen. Microbiol. – 1989. – Vol. 135. – P. 1195-1200.
31. Tison D., Kelly M. *Vibrio* species of medical importance// Diagn.Microbiol. Infect. Dis. – 1984. - №2. – P.263-276.
32. Trucksis M., Michalski J., Deng Y. K., Kaper J. B. The *Vibrio cholerae* genome contains two unique circular chromosomes// Proc.Natl.Acad.Sci.USA. – 1998. – Vol.95. – P.14464-14469.
33. Trucksis M., Conn T.L., Fasano A., Kaper J.B Production of *Vibrio cholerae* accessory cholera enterotoxin (Ace) in the yeast *Pichia pastoris*//Infect. and Immun. – 1997. – Vol.65. - N 12. – P.4984-4988.

**УДК 616.579.843**

**РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ОСНОВНИХ ГЕНІВ ВІРУЛЕНТНОСТІ СЕРЕД ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ VIBRIO**

**Петренко О.В.**

В основі перетворень фено- і генотипових властивостей збудників вібриозів лежать структурні зміни бактеріальної ДНК, які поз'явані як з рекомбінаціями окремих генів, так і з придбанням геномних блоків в результаті горизонтального переносу генів. Розповсюдження вібрионів з різним патогенним потенціалом в навколишньому середовищі створює умови для формування нових збудників вібриозів з різним поєднанням генів патогенності.

**Ключові слова:** вібриони, гени патогенності, вірулентність.

**УДК 616.579.843**

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА VIBRIO**

**Петренко Е.В.**

В основе преобразований фено- и генотипических свойств возбудителей вибриозов лежат структурные изменения бактериальной ДНК, которые связаны как с рекомбинациями определенных генов, так и с приобретением геномных блоков в результате горизонтального переноса генов. Распространение вибрионов с разнообразным патогенным потенциалом в окружающей среде создает условия для формирования новых возбудителей вибриозов с различным взаимодействием генов патогенности.

**Ключевые слова:** вибрионы, гены патогенности, вирулентность

**UDC 616.579.843**

**THE SPREAD OF THE VIRULENCE KEY GENES  
AMONG THE REPRESENTATIVES OF THE GE-  
NUS VIBRIO**

**Petrenko O. V.**

Bacterial DNA floatings, which relate to separate genes recombination as well as genomic blocks gaining resulted from horizontal transgenesis, underlie phenotypic and genotypic properties transformations of vibriosis causative agents. The environmental spread of the vibrios with different pathogenic potential assists to form vibriosis new causative agents with various combination of the genes of pathogenicity.

**Key words:** vibrios, genes of pathogenicity, virulence.