

СВОЙСТВА ЧУМНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ ИЗ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ

Т.В. Мека-Меченко, Л.Е. Некрасова, О.Я. Айманова,
Э.Ж. Бегимбаева, К.Ж. Кенжебаева, Е.А. Рябушко

Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М.Айкимбаева МЗ РК

Исследованы 37 штаммов бактериофагов из различных природных очагов чумы. Изолированные штаммы бактериофагов отличались друг от друга по морфологическим признакам, степени литической активности и специфичности. Результаты исследования штаммов бактериофагов в ПЦР показали, что изученные фаги из различных природных очагов гомологичны, за исключением двух штаммов из Прибалхашского, Мойынкумского автономных очагов.

Ключевые слова: штаммы, чумной микроб, очаг чумы, бактериофаги.

Бактериофаги, лизирующие чумной микроб, выделяли из фильтратов бульонных культур, от животных и блох, из почвы нор и сточных вод, причём в местах, где чумы давно не было [1]. Отмечена чувствительность чумного микроба к фагам кишечной палочки и других бактерий. Н.Н. Новосельцев с соавт. [2], в связи с этим, поставил под сомнение существование чумных фагов. Дискуссионным и остается вопрос об умеренных фагах и лизогении у чумного микроба. О.П. Плотников и соавт. [3] утверждают, что чумные умеренные фаги существуют, а И.В. Домарадский, Н.Н. Новосельцев, С. Calvo, J. Braut отрицают существование этих проявлений у возбудителя чумы [4-7]. Плохое понимание механизмов взаимодействия между фагом и бактерией, включая лизогению и ограниченное количество молекулярных исследований фага, плохо разработанные и выполненные эксперименты и клинические исследования, вместе с использованием неспецифических фагов в форме неочищенных препаратов, привели к противоречивым результатам [8-11]. К настоящему моменту секвенированы геномы нескольких *Y.pestis*-специфических фагов [12, 13].

Первые сообщения о присутствии бактериофагов в природных очагах чумы появились в 70^е годы 20 века [14-16]. Некоторые исследователи указывали на изменение свойств возбудителя чумы в случае продукции им бактериофагов. Как правило, это касалось морфологических признаков и вирулентности [17]. В ряде случаев наступала лизогенизация штаммов, сопровождающаяся резким снижением его вирулентности и иммуногенности [18].

Важно изучение экологии и свойств бактериофагов, степени их генетических и антигенных различий.

Целью исследований было изучение свойств фагов чумного микроба, выделенных из штаммов чумного микроба в различных природных очагах чумы.

Материалы и методы

Объектами исследований для поиска и изоляции бактериофагов явились 1290 штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в природных очагах чумы в период 1950 – 2005 гг. от различных источников и поступивших в музей живых культур Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М.Айкимбаева (КНЦКЗИ). Работа проводилась в несколько этапов [19].

1. Для изоляции бактериофагов отбирались колонии на твердых питательных средах, имеющие признаки поражения бактериофагом (тающие колонии, феномен Творта).

2. Размножение бактериофагов: из подозрительных колоний был проведен пассаж на индикаторном штамме *Y.pestis* EV в бульоне. Подкормку и пересев бактериофагов производили до 4 раз, каждые 24 часа.

3. Изоляция бактериофага: очищение от клеток штамма-продуцента осуществляли путем фильтрации через фильтры Зейтца (мембрана № 6).

4. Контроль наличия бактериофага проводили на индикаторной культуре *Y.pestis* EV на твердых питательных средах.

5. Проводили первичную дифференциацию по размерам и форме негативных колоний бактериофага и способности к нейтрализации коммерческой антифаговой сывороткой.

6. Проверка литической активности и специфичности проводилась на произвольно отобранных штаммах чумного микроба, изолированных из разных очагов чумы.

Для определения генетической гомологичности штаммы бактериофагов были исследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами бактериофагов из лаборатории CDC, Колорадо, США (таблица 1).

Таблица 1 - Состав праймеров, использованных в ПЦР

Название праймера	Состав праймера
Mix1 Mix2	смесь праймеров для последовательности ДНК гена 17 бактериофагов T17/A1122
Random primer mix	смесь 15 праймеров на неизвестные фаги

Результаты

Было изолировано 37 штаммов бактериофагов. Количество штаммов - продуцентов бактериофагов у длительно хранившихся и свежевыделенных штаммов чумного микроба оказалось примерно одинаковым с небольшим преобладанием у свежевыделенных штаммов – 19 (51,4±12,5%) и 18 (48,6±10,5%) у длительно хранившихся музейных штаммов.

Наибольшее количество бактериофагов было выделено из свежевыделенных штаммов Северо-Приаральского автономного очага чумы - 17 (45,9±7,5%). По одному штамму - продуценту обнаружено в Приаральско-Каракумском и Зааральском автономных очагах. В Кызылкумском, Мангышлакском, Предустюртском автономных очагах Среднеазиатского пустынного природного очага и в Волго-Уральском песчаном природном очаге чумы не обнаружено штаммов-продуцентов бактериофагов. При работе со свежевыделенными штаммами характерной особенностью явилось то, что большая часть бактериофагов была получена

из штаммов, изолированных от эктопаразитов (54,1±12,9%).

В группе бактериофагов, выделенных из длительно хранившихся штаммов чумного микроба, преобладают выделенные от грызунов штаммы (72,2±20,5%). В Бетпакдалинском автономном очаге изолировано 4 бактериофага, в Мойынкумском – 3. По одному штамму продуценту бактериофагов, обнаружено в Таукумском, Урало-Эмбенском, Устюртском, Каракумском, Прибалхашском автономных очагах Среднеазиатского пустынного природного очага чумы. В Сарыджазском автономном очаге Тянь-Шанского природного очага изолирован 1 бактериофаг. По 2 штамма продуцента бактериофагов обнаружено в Гиссарском и Таласском природных очагах.

Штаммы чумного микроба, продуцирующие фаги, обладали типичными для возбудителя чумы свойствами. Отмечены отличия по внешним признакам поражения бактериофагом. У 13,5±0,5 % штаммов колонии были светлее обычного, далее, к 5 суткам, – почти прозрачные, с характерной исчерченностью – «тающие» колонии. У 27,0±2,5% штаммов по всему газону роста были выявлены мелкие стерильные пятна диаметром 1,0 мм. У 59,5±15,5% штаммов через 24 часа инкубации при 28°C образовывались стерильные пятна правильной округлой формы диаметром 2-2,5 мм. Через 2 суток пятна увеличивались до 3 - 9 мм (22 штамма).

Сведения о выделенных бактериофагах представлены в таблицах 2–3.

Таблица 2 - Сведения о штаммах фагов чумного микроба из различных очагов чумы

Природные (автономные) очаги чумы	Количество изученных штаммов чумного микроба	Количество штаммов бактериофагов изолированных от:									
		Грызунов		Эктопаразитов		Людей		Итого		Всего	
		св	дх	св	дх	св	дх	св	дх		
Среднеазиатский пустынный: Северо-Приаральский	181	6	1	9		2		17	1	18	
Бетпакдалинский	22		3		1				4	4	
Таукумский	15		1						1	1	
Мойынкумский	160		1		2				3	3	
Приаральско-Каракумский	5			1				1		1	
Урало-Эмбенский	10		1						1	1	
Устюртский	73		1						1	1	
Каракумский	77				1				1	1	
Зааральский	81	1						1		1	
Прибалхашский	192		1						1	1	
Кызылкумский	35										
Мангышлакский	220										
Предустюртский	88										
Тянь-Шанский: Сарыджазский	38		1						1	1	
Гиссарский	31		2						2	2	
Таласский	24		1		1				2	2	
Волго-Уральский песчаный	38										
ИТОГО	1290	7	13	10	5	2		19	18	37	

Примечание: св – выделены из свежее выделенных штаммов; дх – выделены из длительно хранившихся штаммов

Таблица 3 - Паспортные данные штаммов, из которых получены фаги чумного микроба

№ пп	№ штамма	Очаг, автономный очаг	Год выделения	Источник выделения
1	2042	Северо-Приаральский	1999	Большая песчанка
2	3024	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
3	3025	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>C. lamellifer</i>
4	3026	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
5	3027	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>N. laeviceps</i>
6	3028	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
7	3029	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
8	3031	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
9	3032	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
10	3030	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
11	3034	Северо-Приаральский	2001	Человек
12	3033	Северо-Приаральский	2001	Человек
13	3057	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
14	3055	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
15	3056	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
16	3058	Северо-Приаральский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
17	3301	Северо-Приаральский	2001	Большая песчанка
18	1461	Северо-Приаральский	2005	Клещи
19	396	Бетпакдалинский	1962	Блохи нор большой песчанки
20	1844	Бетпакдалинский	1983	Краснохвостая песчанка
21	1849	Бетпакдалинский	1983	Краснохвостая песчанка
22	436	Бетпакдалинский	1962	Большая песчанка
23	1690	Таукумский	1971	Полуденная песчанка
24	1000	Мойыкумский	1969	Блохи <i>X. gerbilli minax</i>
25	1099	Мойынкумский	1964	Большая песчанка
26	728	Мойыкумский	1963	Блохи нор большой песчанки
27	151	Каракумский	1954	Полуденная песчанка
28	761	Урало-Эмбенский	1963	Большая песчанка
29	1336	Устюртский	1965	Тонкопалый суслик
30	3686	Приаральско-Каракумский	2001	Блохи <i>X. scrjabini</i>
31	768	Зааральский	2001	Большая песчанка
32	45	Прибалхашский	1950	Большая песчанка
33	1835	Сарыджазский	1983	Серый сурок
34	1873	Гиссарский	1987	Арчевая полевка
35	1872	Гиссарский	1987	Арчевая полевка
36	1918	Таласский	1980	Серый хомячок
37	1816	Таласский	1980	Блохи очеса серого хомячка

Изолированные штаммы бактериофагов отличались друг от друга по ряду признаков – морфологии, способности к нейтрализации коммерческой антифаговой сывороткой, литической активности и специфичности.

Способностью к нейтрализации коммерческой антифаговой сывороткой обладали 72,97±18% фагов.

Морфология бактериофагов на твердых питательных средах различалась. В популяциях штаммов встречались 3 вида колоний: крупные

- диаметром 10 и более мм, средние - 5-8 мм и мелкие - 1-3 мм.

Крупные колонии образовывали 23 (62,2±15%) штамма бактериофагов; мелкие – 8 (21,6±5,5%) штаммов. Полиморфные колонии отмечены у 6 (16,2±1,5%) штаммов. Полиморфизм колоний у 5 штаммов бактериофагов проявлялся наличием средних и мелких колоний; у одного штамма отмечено наличие всех трех типов колоний: крупных, средних и мелких.

Изучена сравнительная литическая активность

штаммов бактериофагов. Определены дозы рабочих титров (ДРТ), количество фаговых корпускул в 1 мл и морфология негативных колоний. В качестве тест-

штамма использовали вакцинный штамм чумного микроба *Y. pestis* EV. Бактериофаги лизировали тест-штамм в разведении 10^{-1} до 10^{-4} (таблица 4).

Таблица 4 - Свойства фагов, выделенных из культур чумного микроба

№№ фагов	ДРТ*	Количество фаговых корпускул в 1 мл	Характеристика колоний
2042	10^{-2}	$6,5 \times 10^5$	мелкие
3024	10^{-1}	$3,6 \times 10^5$	крупные
3025	10^{-4}	$1,5 \times 10^7$	крупные
3026	10^{-4}	$1,3 \times 10^8$	крупные
3027	10^{-3}	$2,8 \times 10^5$	крупные
3028	10^{-3}	$2,5 \times 10^4$	крупные
3029	10^{-2}	$5,9 \times 10^5$	мелкие
3031	10^{-2}	$4,6 \times 10^5$	мелкие
3032	10^{-2}	$1,4 \times 10^6$	мелкие
3030	10^{-4}	$1,5 \times 10^7$	крупные
3034	10^{-4}	$1,3 \times 10^8$	крупные
3033	10^{-4}	2×10^8	крупные
3057	10^{-4}	$2,4 \times 10^6$	крупные
3055	10^{-4}	$1 \times 10^{6**}, 1,8 \times 10^{6***}$	полиморфные
3056	10^{-4}	$0,5 \times 10^7$	крупные
3058	10^{-4}	$1,8 \times 10^6$	крупные
3301	10^{-4}	$3,0 \times 10^7$	крупные
1461	10^{-2}	$5,9 \times 10^5$	мелкие
396	10^{-4}	$1,3 \times 10^8$	крупные
1844	10^{-2}	$5,9 \times 10^5$	мелкие
1849	10^{-2}	$4,6 \times 10^5$	мелкие
436	10^{-4}	$0,5 \times 10^8 * 2,3 \times 10^7 ** 1,7 \times 10^4 ***$	полиморфные
1690	10^{-2}	$1,4 \times 10^6$	мелкие
1000	10^{-4}	$3,0 \times 10^7$	крупные
1099	10^{-2}	$3,5 \times 10^5 **; 1,7 \times 10^4 ***$	полиморфные
728	10^{-1}	$2,5 \times 10^5$	крупные
151	10^{-2}	$0,5 \times 10^8$	крупные
761	10^{-2}	$0,5 \times 10^8$	крупные
1336	10^{-1}	$2,3 \times 10^7 ** 1,7 \times 10^4 ***$	полиморфные
3686	10^{-4}	$1,0 \times 10^6$	крупные
768	10^{-4}	$1,0 \times 10^6$	крупные
45	10^{-4}	$2,3 \times 10^7 ** 1,7 \times 10^4 ***$	полиморфные
1835	10^{-4}	$1,0 \times 10^6$	крупные
1873	10^{-1}	$2,5 \times 10^5$	крупные
872	10^{-1}	$2,3 \times 10^7 ** 1,9 \times 10^5 ***$	полиморфные
1918	10^{-2}	$1,6 \times 10^5$	крупные
1816	10^{-4}	$3,5 \times 10^6$	крупные

Примечание: ДРТ – доза рабочего титра; * - количество фаговых корпускул для крупных колоний, ** - количество фаговых корпускул для средних колоний; *** - количество фаговых корпускул для мелких колоний бактериофагов.

Литическая активность в разведении 10^{-4} отмечена у 18 (48,7±15%) штаммов; у 12 (32,4±10%) штаммов активность составила 10^{-2} ; у 2 (5,4±1,5%) штаммов – 10^{-3} и у 5 (13,5±2,5%) штаммов – 10^{-1} .

Литическую активность бактериофагов проверяли на 11 штаммах чумного микроба, выделенных в разные годы на территории Казахстана. Фаги, способные к нейтрализации коммерческой

антифаговой сыворотки, лизировали все взятые в опыт штаммы чумного микроба, диагностический рабочий титр (ДРТ) составил 10^{-2} - 10^{-4} . Фаги, не нейтрализующиеся коммерческой антифаговой сывороткой, лизировали около 10% испытанных штаммов (таблица 5).

Специфичность бактериофагов проверяли со штаммами *Y.pseudotuberculosis*, *E.coli* и микро-

Таблица 5 - Активность чумных бактериофагов с различными штаммами *Y. pestis*

№№ п/п	№№ б/фагов	№№ штаммов <i>Y. pestis</i>										
		231	1793	434	652	1776	1	14	413	2/58	697	4/12
1	2042	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³
2	3024*	10 ⁻⁴	10 ⁻³	-	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴
3	3025	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
4	3026*	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	-	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
5	3027	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
6	3028	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³
7	3029	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
8	3031*	-	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
9	3032	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
10	3030*	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	-	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
11	3034*	10 ⁻⁴	10 ⁻³	-	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
12	3033*	10 ⁻⁴	10 ⁻³	-	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
13	3057	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
14	3055	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴
15	3056	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
16	3058	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
17	3301	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
18	1461	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
19	396	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
20	1844	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
21	1849	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
22	436*	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	-	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
23	1690	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
24	1000	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
25	1099	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
26	728*	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	-	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
27	151	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
28	761*	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	-	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
29	1336	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
30	3686	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
31	768	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
32	45	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
33	1835	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
34	1873	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
35	1872*	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	-
36	1918	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³
37	1816	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³

Примечание * - штаммы, не нейтрализующиеся коммерческой антифаговой сывороткой

организмами родов *Shigella*, *Salmonella*. Подавляющее большинство бактериофагов лизировали тест-штаммы *Y.pseudotuberculosis*. Все изучаемые штаммы бактериофагов не лизировали штаммы бактерий родов *Shigella*, *Salmonella* и *E.coli*.

Референтные штаммы возбудителя псевдотуберкулеза 1-5 сероваров по Талю не лизировались бактериофагами из Мойынкумского очага. Бактериофаги, изолированные из штаммов чумных микробов, выделенных в других автономных очагах, лизировали штаммы *Y. pseudotuberculosis* 4 и 5 сероваров.

Результаты изучения штаммов бактериофагов в ПЦР показали, что изученные фаги из различных природных очагов Казахстана гомологичны по ге-

нетическим маркерам, представленным в Random primer mix. Исключение составили 2 бактериофага: № 45 – из Прибалхашского и № 1000 – из Мойынкумского автономных очагов, которые гетерологичны по генетическим маркерам, представленным в праймерах Mix 1 и Mix 2.

Заклучение

Проведенные исследования показали, что штаммы чумного микроба в природных очагах чумы активно продуцируют бактериофаги. Интенсивная продукция бактериофагов штаммами чумного микроба отмечена в Северо-Приаральском, Мойынкумском и Бетпақдалинском автономных очагах

чумы. Изолированные штаммы бактериофагов отличались друг от друга по морфологическим свойствам, степени литической активности и специфичности. Результаты исследования штаммов бактериофагов в ПЦР показали, что изученные фаги из различных природных очагов гомологичны по генетическим маркерам, представленным в Random primer mix. Исключение составили 2 бактериофага: № 45 – из Прибалхашского и № 1000 – из Мойынкумского автономных очагов, которые гетерологичны по генетическим маркерам, представленным в праймерах Mix 1 и Mix 2.

Бактериофаги чумного микроба являются важной составной частью сложного биоценоза и исследования по изоляции бактериофагов и мониторингу их свойств должны быть постоянными и целенаправленными.

Литература

1. Pollitzer R. Plague. – W H O, 1954. – P. 698.
2. Новосельцев Н. Н., Рыжко И. В., Арутюнов Ю. И. Выделение “чумного” фага из сточных вод и изменение литической активности фага “РД” при культивировании на микробе чумы // Селекция и генетика возбудителей особо опасных инфекций. – Саратов, 1982. – С. 62-66.
3. Плотников О. П., Ларина В. С., Кондрашин Ю. И. и др. Спектр литического действия бактериофагов, выделенных из почвы нор грызунов // Селекция и генетика возбудителей особо опасных инфекций. – Саратов, 1982. – С. 56-61.
4. Домарадский И. В., Голубинский Е. П., Лебедева С. А., Сучков Ю. Г. Биохимия и генетика возбудителя чумы. – Москва: Медицина, 1974. – 165 с.
5. Новосельцев Н. Н., Рыжко И. В., Кирдеев В. К. О происхождении чумных умеренных фагов серотипа 2 // Журн. микробиол. – 1977. – № 10. – С. 111-115.
6. Домарадский И. В. Возбудители пастереллезов и близких к ним заболеваний. – Москва: Медицина, 1971. – 287 с.
7. Calvo C., Brault J. Lysogenie chez *Yersinia frederiksenii*, *Y. kristensenii* et *Y. intermedia* // Ann. Microbiol. – 1983. – Vol. 134A. – P. 183-188.
8. Skumik, M. & Strauch, E. (2006). Phage therapy: facts and fiction // Int. J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol. 296. – P.5–14.
9. Sulakvelidze, A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections // Drug Discov Today. – 2005. – N 10. – P. 807–809.
10. Summers, W. C. Felix d’Herelle and the Origins of Molecular Biology // New Haven, CT: Yale University Press. – 1999.
11. Summers, W. C. Bacteriophage therapy. // Ann. Rev. Microbiol. – 2001. – N 55. – P.437–451
12. Filippov, A. A., Elliott, J. M., Bobrov, A. G., Kirillina, O. A., Motin, V. L., Chain, P. S. Garcia, E. Description of the genomic nucleotide sequence of the plague diagnostic bacteriophage, L-413C // The Problems of Particularly Dangerous Infections. – Saratov. – N 90. – P.49–52.
13. Garcia, E., Elliott, J. M., Ramanculov, E., Chain, P. S., Chu, M. C., Molineux, I. J. The genome sequence of *Yersinia pestis* bacteriophage Φ A1122 reveals an intimate history with the coliphage T3 and T7 genomes // J. Bacteriol. – 2003. – N 185. – P.5248–5262.
14. Новосельцев Н.И. Умеренный фаг чумного микроба: автореф., ... дис. докт. мед. наук. – Саратов, 1973. – 43 с.
15. Есаджанян М. Случай выделения чумного бактериофага из полевочьих штаммов чумного микроба в Гукасянскрм районе Армянской ССР // Проблемы особо опасных инфекций. – 1972. – вып 1. – С. 197–198.
16. Кондрашин Ю.И., Журавлев И.Я. Обнаружение умеренных фагов чумного микроба в природных очагах // Проблемы особо опасных инфекций. – 1977. – вып 1. – С. 5 – 9.
17. Пак Г.Ю., Шашаев М.А., Шек Д.М. О месте локализации профага в геноме возбудителя чумы. // Материалы УП научной конференции противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – Алма-Ата, 1971. – С. 44-46.
18. Лешкович Н.Л. Свойства чумных умеренных фагов 1701, 1710 и их мутантов: автореф., ... дис. канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1974. – 18 с.
19. Сулейменов Б. М., Некрасова Л. Е., Бегимбаева Э. Ж. Бактериофаги возбудителя чумного микроба из природных очагов чумы // Здоровье и болезнь. – 2004. – № 1(29). – С. 72- 75.

Обаның әр түрлі табиғи ошақтарындағы оба бактериофагтарының қасиеттері

Т.В. Мека-Меченко, Л.Е. Некрасова, О.Я. Айманова, Э.Ж. Бегімбаева, К.Ж. Кенжебаева, Е.А. Рябушко

Обаның әр түрлі табиғи ошақтарынан 37 түрлі бактериофаг зертелінді. Бөлінген бактериофаг штамдары бір бірінен морфологиясымен, іріту дәрежесінің белсенділігі және өзіне тән қасиеттерімен айырмашылықтарын көрсетті. Обаның әр түрлі табиғи ошақтарынан бөлінген бактериофагтары полимеразды тіркемелі реакциясы (ПТР) арқылы зертеу нәтижесінде Балхаш және Мойынкум дербес оба ошақтарынан бөлінген екі бактериофагтан басқасы бір текті болды.

Түйінді сөздер: штаммдар, чума микробы, чуманың ошағы, бактериофагтар.

Properties of plague bacteriophages from the natural plague foci

T.V. Meka-Mechenko, L.E. Nekrassova, O.Ya. Aimanova,
E.Z. Begimbayeva, K.Zh. Kenzhebayeva, E.A. Ryabushko

Are investigated 37 strains of bacteriophages from the various natural plague foci. Isolated strains of bacteriophages on degrees of lytic activity and specificity, to morphological signs differed from each other. Results of research strains of bacteriophages in PCR have shown, that studied фаги from the various natural were homologous, except for two strains from Pre-Balkhash and Moinkum autonomous foci.

Key words: штаммы, plague microbe, centre of plague, бактериофаги.

УДК 616.2 – 022.1 : 616.94 – 022.7 (574)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ

О.А. Митковская

Казахстанский Медицинский Университет

Коррелятивная связь аллергического воспаления и инфекционного процесса далеко не однозначна. В течение ряда лет изучали взаимное влияние между инфекционным заболеванием у больных туберкулезом, инфекционным гепатитом, другими инфекциями и развитием в последующие годы аллергического воспаления при аллергическом дерматите. Проведены клинические и лабораторные исследования для установления различия течения аллергического дерматита и аллергического дерматита + туберкулез, аллергического дерматита + HBsAg. Установлена обратная коррелятивная связь между бактериальными инфекциями, вирусными инфекциями и атопическими заболеваниями (аллергический дерматит).

Ключевые слова: атопия, бактериальная инфекция вирусная инфекция, гепатит, аллергический дерматит, аллергические реакции, туберкулез, иммунная система, иммуноглобулины, интерлейкины, антагонизм, синергизм.

Материалы и методы

Направлением нашего исследования было сравнение АЗ в различных группах: представлена клиника течения АД в различных группах - СІ – АД (30 человек), СІІ - АД+ туберкулез (30 человек), СІІІ – АД+ HBsAg (30 человек). Основными показателями клиники были частота обострений,

работа ЖКТ, результаты УЗИ органов брюшной полости, Эффективность комбинированной терапии: зетринал + адвантан + хилак форте, ІІ-5; ІІ-4 ІgЕ общ.

В таблице 1 представлена клиника течения АД в различных группах: СІ – АД, СІІ - АД+ туберкулез (30 человек), СІІІ – АД+ HBsAg (30 человек).

Таблица 1 - Сравнения течения и эффективности лечения АД в различных группах больных

	АД (30)	АД + tbc (30)	АД + HbsAg (30)
Частота обострения	N 1-2 п/год	1 п/год не сильно	очень акт. 2-4 п/год
ЖКТ работа	91%	91% N 9% - обостр.	88% - N 12% -
УЗИ органов бр.полости	дискенезия ЖВП	диск. изм.	дифф.изм.
Эффективность комб.терапии: зетринал + адвантан + хилак форте	N 95% 5%	N 97% 3% - обостр.	с обостр. и ухудш. у 11%
ІІ-4; ІІ-5; ІІ-2; ІgЕ общ	↑ ІІ-4; ІІ-5 ↓ ІІ-2; ІgЕ ↑	ІІ-5 - N ІІ-4 - N	ІgЕ ↑ у всех ↑ ІІ-5; ІІ-4 ↓ ІІ-2