

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

Д.И.Каминский, В.В.Лобанов, К.К.Рожков, А.Б.Мазрухо

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт

Методы выявления эпидемически значимых микроорганизмов разнообразны, однако золотым стандартом бактериологической диагностики остается культивирование на питательных средах. Выбор среды зависит от условий, в которых бактерии существовали ранее и находятся в настоящее время. Естественные условия жизни определяют их физиологические особенности, а метаболическая пластичность обеспечивает выживание и сохранение вирулентности. В данном обзоре на примере *Yersinia pestis* и *Vibrio cholerae* представлены наиболее эффективные разработки питательных сред. Приведены доказательства перспективности широкого использования белкового гидролизата дрожжей в качестве основы питательных сред.

Журн. микробиол., 2017, № 2, С. 104—110

Ключевые слова: питательные среды, физиология микробов, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*

D.I.Kaminsky, V.V.Lobanov, K.K.Rozhkov, A.B.Mazrukho

EVALUATION OF NUTRIENT MEDIA TO GROW SOME INFECTION DISEASES CAUSATIVE AGENTS

Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control, Russia

The detection methods for microbial agents that have epidemiological significance are diversity but cultivation on nutritional media remains the gold standard in microbiological diagnostics. Choice of medium depends on the conditions in which bacteria were early and is present. The nature life determines its physiological peculiarity then a metabolic plasticity promote to survive and to save the virulence. In this review on the example of *Yersinia pestis* and *Vibrio cholerae* performed evaluations of the efficient decisions for the bacterial media development. It is declared advantage of baker's yeast hydrolysate as the nutrition media base.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 2, P. 104—110

Key words: nutrient media, microbial physiology, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*

Современная концепция надзора за опасными для человека болезнями предусматривает не только решение чисто медицинских вопросов, но также держит в поле зрения общегосударственные проблемы, связанные с экономикой и импортозамещением [28, 31]. Предстоит большая работа в области производства питательных сред, в частности, обеспечивающих мониторинг особо опасных инфекций — чумы и холеры. Диагностика их требует использования метода культивирования бактерий в соответствии с новейшими научными знаниями.

1. Формирование современных принципов разработки бактериологических питательных сред. Первоначально для выращивания микроорганизмов с научными целями применяли только питательные отвары и бульоны. Богатые питательными веществами жидкие среды (в особенности мясной бульон) позволяли накапливать бактериальную массу, но она была неоднородна, и Роберт Кох ввел принцип работы с «чистой

культурой» на плотных питательных средах. Открытие С.Н.Виноградским (1856 — 1953 гг.) хемосинтеза — жизни микроорганизмов за счет окисления неорганических веществ и разработка им метода «элективных культур» дали развитие разработке новых питательных сред [11]. Широкое использование бактериологических методов и создание сред разнообразного назначения, многие из которых применяют многие десятилетия, помогли установить этиологическую природу чумы, холеры, сибирской язвы, туберкулеза, дифтерии, почти всех возбудителей кишечных инфекций [28]. В 1930 г. Левин и Шенлейн классифицировали более двух тысяч питательных сред для культивирования микроорганизмов, идентификации, выделения ферментов, антигенов, токсинов [22]. И все же ко второй половине XX в. сформировалось мнение, что невозможно приготовить универсальную питательную среду, на которой могли бы развиваться любые микробы [12]. Однако в настоящее время широко используют сложные по составу базовые питательные среды, поддерживающие рост различных систематических групп за счет пептона, дополнительные компоненты определяются индивидуально [28]. Пептоны, представленные в руководстве фирмы «Merck», основанной их производство более 80 лет назад, отличаются по химическим характеристикам, количеству общего и аминного азота [42], и поэтому можно констатировать, что «пептон» — химически неопределенный термин, используемый для обозначения разнообразных белковых гидролизатов.

Вещества, необходимые для жизнеобеспечения микроорганизмов, определяет эволюционный путь формирования вида. И генетическая неоднородность заставила расширить качественный диапазон лабораторных питательных сред от растворов минеральных солей для автотрофов до мясных гидролизатов, обогащенных кровью, для бактерий, вызывающих сепсис. Стало активно развиваться научное направление: «питательные среды и микробный метаболизм» [28]. В настоящее время техника культивирования микроорганизмов позволяет моделировать условия для репродукции биохимических свойств, присущих данному виду, имитировать определенные циклы, характерные для естественных условий. Осуществляются попытки «метаболического моделирования» адаптации к условиям питания во время инфекции на молекулярном и организменном уровне [5]. Ученые разрабатывают модели, соответствующие совокупности энергетических электронных балансов, кинетике субстратного поглощения источников углерода и азота, органических и минеральных веществ [2]. Благодаря познанию тонкостей метаболических процессов в разных условиях существования в 1990-х гг. началась разработка новых способов дифференциальной диагностики бактерий — культивирования на хромогенных средах [47]. Метод, изначально выявляющий широкий спектр продуцентов β -лактамаз, вскоре был трансформирован для прямой изоляции разнообразных клинических культур на основе специфических цветных реакций на агаровой среде. В отличие от ранее используемых сред, где окраска зависела от изменения pH, новый тип диагностических сред содержит меченный хромогеном субстрат, который разлагает специфический метаболит микроба, приводя к окрашиванию отдельных колоний. Это позволяет клонировать искомого культуру в гетерогенной популяции, в том числе загрязненной посторонней микрофлорой. Подобно тому, как это делается при использовании метода бактериальной культуры, новая среда содержит все необходимое для синтеза характерного фермента или токсина, в том числе питательные основы. На рубеже XXI века физиология микроорганизмов и исследования в области генетики обогатились новыми сведениями относительно факторов, влияющих на синтез продуктов различного назначения, в том числе, на время культивирования [1, 39]. Появились автоматизированные способы выращивания микроорганизмов, ускоряющие аналитические и производственные процессы. Повысилась роль методов контроля над этими процессами [24]. В биотехнологии, помимо подбора оптимального состава питательных сред, регуляции скорости размножения путем введения добавок и изменения уровня аэрации, главенствующую роль получила генная инженерия — конструирование штаммов-продуцентов с рекомбинантной ДНК [4, 35]. Последние достижения биотехнологии делают возможным создание штаммов-продуцентов белкового сырья определенного аминокислотного состава [33].

Современная микробиологическая техника, используя соответствующие пита-

тельные среды и регуляторы метаболизма, способна влиять на физиологические процессы, происходящие при культивировании, в частности, сохранение вирулентных свойств патогенных бактерий, хотя потребности бактерий в питательных веществах, ионах, кофакторах, зависимость ферментативных реакций от pH, температуры, наличия кислорода разнообразны [28]. Общепринято считать, что самый главный индикатор состояния метаболизма у микробов — формирование биомассы, и это свойство, нередко связанное с паразитизмом, у вирулентных для человека бактерий имеет «функциональные аналогии», определяемые жизнью в другом организме [39, 43]. Поскольку холерный вибрион и микроб чумы близки в этом отношении, аналогия привлекает внимание возможностью использовать одинаковые источники питания для выращивания представителей обоих видов.

2. *Разработка питательных сред для Yersinia pestis и Vibrio cholerae.* В нашу задачу входит поиск общности метаболических свойств *Y. pestis* и *V. cholerae*, и чтобы найти сходство, мы обращаемся к «Определителю бактерий Берджи» [27]. Оба представителя грамотрицательных бактерий — факультативные анаэробы, хемоорганотрофы, обладающие и дыхательным, и бродильным типами метаболизма. Катаболизируют D-глюкозу. Восстанавливают нитрат. Сероводород не образуют. Они используют окислительно-восстановительные реакции как источник энергии, а для роста и размножения в хозяине им требуются органические вещества в качестве основного источника углерода [8, 14, 27]. Ауксотрофные мутанты нуждаются в готовых витаминах, например, никотиновой кислоте в форме NAD и NADP для осуществления окислительно-восстановительных процессов [23].

Следует сказать, что *Y. pestis* близкородственна некоторым энтеритическим патогенам (*Y. pseudotuberculosis*), но в процессе эволюции потеряла специфические гены, необходимые для колонизации кишечника, стала локально адаптирована в своих зоотических резервуарах [40]. И все же ее трансмиссионный механизм определяет пищевой путь — рост в виде биопленки в преджелудке блох [32]. Метаболизм *Y. pestis* связан с обменными процессами, происходящими в организме инфицированных грызунов или человека, фагоцитах, макрофагах, нейтрофилах [30]. Это медленно растущий «К-стратег», внутриклеточный паразит [43], проявляющий зависимость от температуры, а также определенных аминокислот, гемина, нуклеиновых оснований, витаминов. Под влиянием специфических сигналов повышения температуры: «37°C» и «37°C — Са» (сигнал низкого содержания ионов кальция в среде) происходит смена метаболических процессов, связанных в том числе, с капсульным антигеном [7]. Проблема патогенности *Y. pestis* занимает заметное место в специальной литературе [8]. Вследствие адаптационной изменчивости *Y. pestis* может формировать слабо-вирулентные культуры [8], но следует помнить: бактерия чумы — возбудитель опасного острого инфекционного заболевания, с высокой летальностью, тяжелым течением, угрозой массового распространения, в том числе, в результате актов биотерроризма [26, 45].

В практическом руководстве [14] сообщается, что штаммы из некоторых природных очагов имеют дополнительные потребности, а большинство нуждается в трех аминокислотах — метионине, фенилаланине и треонине. В Российской Федерации для диагностики *Y. pestis* рекомендуется питательный агар с мясным или казеиновым гидролизатами, которые содержат названные аминокислоты. ВОЗ (со ссылками на международных экспертов) предлагает посеvy крови или тканевого материала на кровяной агар SBA (sheep blood agar), brain-heart infusion agar, Mac-Conkey agar [45]. Обычно микроб чумы культивируют в присутствии сульфата натрия (натрий сернисто-окислительный), который обладает свойствами восстановителя и поддерживает окислительно-восстановительный потенциал питательной среды. Оптимальные условия выращивания: 28°C, pH 7,0 — 7,2. При 37°C возникают дополнительные питательные потребности, при этом на агаре Мак-Конки через 24 ч колонии слабо различимы [14].

Холерные вибрионы — типичные «г-стратеги», характерной чертой которых является наличие в жизненном цикле взрывного роста популяции как в кишечнике человека, так и в водной среде [34]. Верхний отдел кишечника человека, где возбудитель холеры в начале инфекционного процесса обеспечен всем необходимым для

бурного развития, имеет слабо щелочную реакцию среды, низкое содержание кислорода, повышенную энергетику анаэробнозиса. К исходу заболевания, которое может продолжаться несколько часов, питательные субстраты истощаются, рост замедляется, увеличиваются впитывающая активность внешней мембраны, интенсивность окислительного метаболизма железа; усиливается транскрипция генов, необходимых для адаптации в голодной среде [10, 31, 48]. В межэпидемический период популяция холерных вибрионов представляет собой либо свободноживущие планктонные, либо неподвижные клетки, связанные с биотической или абиотической поверхностью, сгруппированные в биопленке [41]. Высокая активность хитинолитической системы обуславливает пропитание путем паразитирования на покрытых хитином поверхностях животных [9]. Потенциальная способность к микроэволюции вплоть до появления вирулентных клонов, вероятно, связана с периодом повышения температуры воды и цветения [38]. Смена температурных условий — 37°C в человеке и 15 — 25°C в воде — играет важнейшую роль в функции контроля за процессами питания и секреции [49]. При температуре 35 — 37°C и рН 7,6 — 8,0 холерные вибрионы хорошо растут на питательных средах, содержащих компоненты мяса: 1% пептонной воде, пептоне Мартена, настое сердечной мышцы, агаре Хоттингера, мясо-пептонном агаре, а также средах, содержащих препараты из крови. Используя такие среды, *in vitro* можно влиять на токсигенность, синтез холерогена, от которого зависит симптоматика и исход болезни [6, 10, 37, 50]. *V. cholerae* и *Y. pestis*, подобно многим патогенным микроорганизмам, часто культивируют на мясном или казеиновом пептоне, но уже давно не вызывает сомнения необходимость замены такой базовой основы экономически более выгодным препаратом [12, 14, 21 — 23, 28].

3. *Перспективы совершенствования бактериологических питательных сред.* При лабораторном исследовании многих бактерий метод культивирования является международным стандартом, хотя имеет недостатки: для выделения чистой культуры и ее идентификации необходимо примерно 48 часов; чувствительность метода, как правило, низкая; трудности представляют «новые» инфекции. В связи с этим, предпринимались многочисленные попытки заменить его хромогенным или молекулярно-биологическим методами [46].

Совершенствование бактериологической лабораторной работы заключается как в инновационных разработках, так и в модификации старых методов. Проводят перспективные исследования в направлении обновления основ питательных сред, в том числе, замены мясного сырья, предлагают новые питательные среды для автоматизированных технологий и молекулярной биологии [31]. В качестве сырья используют дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* — естественный концентрат белка, который в своем составе содержит лизин, лейцин, изолейцин, триптофан, аргинин, гистидин, цистеин, фенилаланин, метионин, треонин, глутаминовую и аспарагиновую кислоту [28, 36]. Среди бактериологических препаратов общего назначения разработана дрожжевая основа ПППД — панкреатический перевар пекарских дрожжей [15]. Упрощенный, совершенный в одну стадию процесс гидролиза легко управляем благодаря легкости дозирования компонентов белкового переваривания. Стандартность обеспечена во многом с помощью применения панкреатина и хлебопекарных дрожжей, соответствующих требованиям государственных и отраслевых стандартов. Ферменты панкреатина включены в процесс лизиса стенки клеток дрожжей. Он необходим для выделения структурного белка, который составляет примерно 85% от общего количества [3, 13, 25]. Была проведена сравнительная оценка различных белковых гидролизатов, используемых в настоящем для диагностики чумы и холеры, и новый белковый гидролизат не уступил им ни по одному показателю [17]. Особый интерес представляют питательные среды для культивирования *Y. pestis*, изготовленные на этой основе. Впервые для выделения микроба чумы из экспериментально зараженных пищевых продуктов с положительным эффектом была применена среда ЧДС-37 [29]. Среда ЧДС-37 и ЧДС-28 использовались в ходе тактико-специального учения СПЭБ, результаты которого показали, что она может быть рекомендована в качестве элемента мобилизационной составляющей резерва питательных сред СПЭБ [18]. Новые среды на основе ПППД: ХДС-Н, ХДС-агар, ХДС-бульон использовались в качестве аналогов пептонных сред в диагностике холеры [19, 20]. Таким образом, гидролизат

белка ПППД явился основным питательным компонентом сред, предназначенных для выделения двух опасных для человека возбудителей: *Y. pestis* и *V. cholerae* [16, 18]. Среды нового поколения, которые позволяют проводить быстрое (в течение суток) обнаружение и идентификацию микроорганизмов, также нуждаются в дрожжевых добавках. В 2012 г. было постулировано [48], что в составе дифференциально-диагностической среды CHROMagar Orientation (France) кровь, ранее используемая в составе сред аналогичного назначения, заменена дрожжевым экстрактом, который часто вводят как фактор роста.

В итоге можно сказать, что новый белковый гидролизат — панкреатический перевар пекарских дрожжей — может быть эффективно использован в производстве целого ряда питательных сред микробиологического назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.А., Викторов Д.В. О совершенствовании средств иммунодиагностики инфекционных болезней. Пробл. особо опасных инф. 2016, 1: 48-51.
2. Ахапкина И.Г., Блинкова Л.П. Питательные среды как искусственная среда роста и развития микроорганизмов. Журн. микробиол. 2001, 6: 99-104.
3. Берри Д. Биология дрожжей: перевод с англ. М.: Мир, 1985.
4. Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии. М., Колос С, Химия, 2004.
5. Бухарин О.В. Инфекция — модельная система ассоциативного симбиоза. Журн. микробиол. 2009, 1: 83-86.
6. Вергиев Ю.В. Токсин-опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний. Журн. микробиол. 1987, 3: 86-93.
7. Водопьянов С.О. Влияние сигнала «37°С — низкий рН» на клетки чумного микроба. Микробиол. журнал. 1990, 52 (5): 88-92.
8. Домарудский И.В. Чума. М.: Медицина, 1998.
9. Дуванова О.В., Мишанькин Б.Н., Романова Л.В., Титова С.В. Хитинолитический комплекс *Vibrio cholerae*: состав и роль в персистенции. Журн. микробиол. 2016, 5: 94-101.
10. Заднова С.П. Штаммы *Vibrio cholerae* с измененной экспрессией генов вирулентности. Автореф. дис. д-ра биол. наук. Саратов, 2009.
11. Кажал Н., Ифтимович Р. Из истории борьбы против микробов и вирусов. Бухарест, Научное изд-во, 1968.
12. Козлов Ю.А. Питательные среды в медицинской микробиологии. М.: Медгиз, 1950.
13. Коновалов С.А. Биохимия дрожжей. М.: Пищевая промышленность, 1980.
14. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Г.Г. Онищенко, В.В.Кутырев (ред.). М.: Шико, 2013.
15. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Алутин И.М., Рожков К.К. Способ получения белкового гидролизата. Патент RU №2375441. Дата публикации 10 декабря 2009 г. Бюл. № 34.
16. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Телесманич Н.Р. Использование новых питательных сред на этапах подготовки сотрудников специализированных противоэпидемических бригад к работе в зонах чрезвычайных ситуаций. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010, 3: 75-80.
17. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Рожков К.К., Кругликов В.Д. Сравнительная оценка белковых гидролизатов при создании на их основе универсальной питательной среды для диагностики чумы и холеры. Клин. лаб. диагн. 2011, 6: 46-49.
18. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Рожков К.К., Кругликов В.Д. Новая питательная среда для культивирования и выделения чумного микроба ЧДС-37 как элемент мобилизационного резерва специализированных противоэпидемических бригад Роспотребнадзора. Клин. лаб. диагн. 2011, 4: 48-50.
19. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Рожков К.К., Алутин И.М., Кругликов В.Д., Пухов Ю.М., Прометной В.И., Тришина А.В. Алгоритм и тактика обеспечения питательными средами специализированных противоэпидемических бригад Роспотребнадзора в очаге холеры. ЗНиСО, 2009, 11: 8-16.
20. Мазрухо А.Б., Каминский Д.И., Рожков К.К., Алутин И.М. Среда обогащения для выявления холерного вибриона. Патент РФ 2392310. Публикация патента 20.06.2010.

21. Меджидов М.М., Султанов З.З. Использование непищевого сырья в производстве микробиологических питательных сред. Махачкала, Дагестанское книжное издательство, 1986.
22. Мейнел Дж., Мейнел Э. Экспериментальная микробиология: перевод с англ. М.: Мир, 1967.
23. Методы общей бактериологии. Т. 1. Ф.Герхардт (ред.): перевод с англ. М.: Мир, 1983.
24. МУК 4.2.2136-08. Методы контроля бактериологических питательных сред: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008.
25. Оганесянц Л.В., Бакулин В.П., Рейтблат Б.Б. Патент RU № 2375440. Способ получения автолизата дрожжей. Дата публикации 10.12.2009.
26. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Жилина Н.Я. и др. Практическое пособие для подготовки врачей-бактериологов и эпидемиологов по вопросам противодействия биотерроризму. Волгоград, 2004.
27. Определитель бактерий Берджи. Т. 1. Дж.Хоулт, Н.Криг, П.Снит (ред.): перевод с англ. М.: Мир, 1997.
28. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской микробиологии. СПб, ЭЛБИ — СПб, 2008.
29. Способ определения зараженности продовольствия патогенными биологическими агентами в условиях чрезвычайных ситуаций. Патент RU № 2350656. Публикация патента 27.03.2009.
30. Сулейменов Б.М. Энзоотия и эпизоотия чумы. Алматы, 2009.
31. Шепелин А.П., Миронов А.Ю., Шепелин К.А. Питательные среды. Справочник бактериолога. М.: Эпидбиомдиагностика, 2015.
32. Chouikha Iman, Hinnebush B.J. Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of *Yersinia pestis* to the flea-borne transmission route. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014, 111 (52): 18709-18714.
33. Crèpin L. Sequential use of nitrogen compounds by *Saccharomyces cerevisiae* during wine fermentation: a model based on kinetic and regulation characteristics of nitrogen permeases. Appl. Environ. Microbiol. 2012, 78 (22): 8102-8111.
34. Faruque S., Choudhury N., Kamruzzaman M. et al. Genetic diversity and virulence potential of environmental *Vibrio cholerae* population in a cholera endemic area. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004, 101 (7): 2123-2128.
35. Guthke R., Linde J., Mech F., Fisse T. Systems biology of microbial infectious. Front Microbiol. 2012, 3: 328.
36. Hanscho M., Ruckebauer D.E., Chauhan N. et al. Nutritional requirements of the BY of *Saccharomyces cerevisiae* for optimization of metabolic engineering applications. FEMS Yeast Res. 2012, 12 (7): 796-808.
37. Iwanaga M., Yamamoto K. New medium for the production of cholera toxin by *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor. J. Clin. Microbiol. 1985, 22 (3): 405-408.
38. Kirchberg P.C., Orata F.D., Barlow E.J. et al. A small number of phylogenetically distinct clonal complexes dominate a coastal *Vibrio cholerae* population. Appl. Environ. Microbiol. 2016, 82 (18): 5576-5586.
39. Koch A.L. Microbiol physiology and ecology of slow growth. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1997, 61 (3): 305-318.
40. Lenz J.D., Temple B.R.S., Miller V.L. Evolution and virulence contributions of avtotransporter proteins Yap and YapK of *Yersinia pestis* CO92 and their homologs in *Yersinia pseudotuberculosis* JP32953. Infect. Immun. 2012, 80 (10): 3693-3705.
41. Liu Zhi, Stirling Fine R., Jun Zhu. Temporal quorum-sensing induction regulates *Vibrio cholerae* biofilm architecture. Infect. Immun. 2007, 75: 122-126.
42. Microbiology manual: LPRO UBA-V. Product management microbial. Merck. 1996, 2 (1): 321.
43. Moulder J.W. Comparative biology of intracellular parasitism. Microbiol. Rev. 1985, 49 (3): 298-337.
44. Nordmann P., Girlich D., Poirel L. Detection of carbapenemase produce in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. J. Clin. Microbiol. 2012, 50 (8): 2761-2766.
45. Plague manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. Laboratory Diagnosis. Mode of access: <http://www.who.int/WHO/CDS/CSR/EDS/99/2/En>.
46. Rosec J.P., Causse V., Cruz B. et al. The international standard ISO/TS 21872-1 to study the occurrence of total and pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio cholerae* in seafood:

- ITS improvement by use of chromogenic medium and PCR. *Int. J. Food Microbiol.* 2012, 157 (2): 189-194.
47. Sarma Z., Heifetz M., Talmor J. et al. Evaluation of use of a new chromogenic agar in detection of urinary tract pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36 (4): 990-994.
48. Sikora A.E., Beyhan S., Yildiz F.H. Cell envelope perturbation induces oxidative stress and changes in iron homeostasis in *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 2009, 191 (17): 5398-5408.
49. Townsley L., Mangus M.P.S., Mehic S., Yildiz F.H. Response of *Vibrio cholerae* to low-temperature shifts: CspV regulation of VI secretion, biofilm formation, and association with zooplankton. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016, 82 (14): 4441-4452.
50. Xu Q., Dziejman M., Mekalanos J.J. Determination of the transcriptome of *Vibrio cholerae* during intrainestinal growth and midexponential phase in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100 (3): 1285-1291.

Поступила 15.11.16

Контактная информация: Мазрухо Алексей Борисович, к.м.н.,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (863)240-27-03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

*И.А.Иванова, Б.Н.Мишанькин, И.А.Беспалова,
Н.Д.Омельченко, Е.С.Шипко, А.В.Филиппенко*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ СТРУКТУР ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕРЫ

Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт

Потребность в эффективной и экономичной вакцине против холеры продолжает оставаться актуальной в связи с появлением новых штаммов, которые вызывают тяжелые клинические формы холеры и могут вытеснить штаммы седьмой пандемии, а также угрозе выноса инфекции из эндемичных стран. В обзоре представлены литературные данные об использовании белков наружных мембран, везикул, «теней» возбудителя холеры для специфической профилактики и диагностики этого заболевания.

Журн. микробиол., 2017, № 2, С. 110—115

Ключевые слова: белки наружных мембран, везикулы, «тени» возбудителя холеры, вакцина

*I.A.Ivanova, B.N.Mishankin, I.A.Bespalova,
N.D.Omelchenko, E.S.Shipko, A.V.Filippenko*

USE OF *VIBRIO CHOLERAE* SURFACE STRUCTURES FOR SPECIFIC PROPHYLAXIS AND DIAGNOSTICS OF CHOLERA

Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control, Russia

The need for efficient and cost-effective cholera vaccine hasn't lost its actuality in view of the emergence of new strains leading to severe clinical forms of cholera and capable to replace strains of the seventh cholera pandemic, and in connection with the threat of cholera spreading beyond the borders of endemic countries. In this review data from literature sources are presented about the use of outer membrane proteins, vesicles, cell ghosts of the cholera causative agent in specific prophylaxis and diagnostics of the disease.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 2, P. 110—115

Key words: outer membrane proteins, vesicles, cell ghosts of cholera causative agent, vaccine