УДК 579.61

Л.Ф. Миңнуллина, Э.Р. Шәйдуллина, А.М. Мәрданова

ОППОРТУНИСТИК ИНФЕКЦИЯЛӘР СӘБӘПЧЕСЕ *MORGANELLA MORGANII*: АНТИМИКРОБ МАТДӘЛӘРГӘ ЧЫДАМЛЫЛЫГЫ ҺӘМ БИОЭЛПӘЛӘР ХАСИЛ ИТҮЕ

В данной работе проведен анализ встречаемости бактерий *Morganella morganii* в биологических материалах амбулаторных больных г. Казани в 2013 г. Показано, что *M. morganii* занимает четвертое место по частоте встречаемости среди наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций из семейства *Enterobacteriaceae*. 93% изолятов *M. morganii* были устойчивы к ампициллину, 91% – к азитромицину, а 77% и 74% устойчивы к цефазолину и доксициклину. Помимо этого, установлена способность двух полирезистентных штаммов *M. morganii* к формированию биопленок в различных условиях и толерантности к действию пероксида водорода, что также может обусловливать их устойчивость к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, *Morganella morganii*, резистентность к антибиотикам, чувствительность к пероксиду водорода, биопленкообразование.

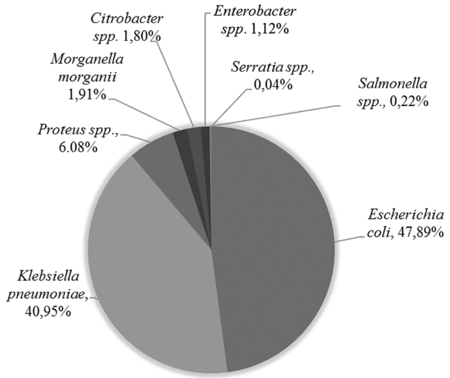
Enterobacteriaceae семьялыгына караган бактерияләр иммун системасы зәгыйфьләнгән кешеләрдә төрле оппортунистик инфекцияләр кузгатырга сәләтле. Мондый инфекцияләргә шартлы патоген микроорганизмнар китереп чыгарган авыруларны кертәләр. Соңгы вакытта *Morganella morganii* бактерияләре, амбулатор инфекцияләр сәбәпчесе буларак, ешрак искә алына башлады [Dutta, Narang, 2004]. Әлеге бактерияләр бәвел чыгару юлы, тире һәм йомшак тукымалар инфекцияләре, сепсис, менингит һәм баш мие абсцессы кебек авырулар китереп чыгарырга мөмкин [Atalay *et al.*, 2010; Kim et al., 2007; Tsai *et al.*, 2013; Vijaya *et al.*, 2014]. *M. morganii* изолятларының күпчелеге киң спектрдагы антибиотикларга, бигрәк тә β-лактамнарга чыдам, бу исә авыруларны тагы да катлауландыра [Jones *et al.*, 2004].

Күпчелек энтеробактерияләр кислородның актив формаларын (КАФ) зарарсызландыра торган каталаза, пероксидаза һәм супероксиддисмутаза кебек ферментлар синтезларга сәләтле [Fridovich, 1995, 1997]. Организмга эләккән инфекцион агентларны нейтральләштерү максатыннан, макрофаг һәм нейтрофилларның КАФ, аерым алганда H_2O_2 кушылмасын бүлеп чыгарулары күптәннән билгеле [Klebanoff *et al.*, 1966; Yoshpe-Purer, Henis, 1976]. Водород пероксиды, антимикроб матдә буларак, сәламәтлек саклау һәм санитария өлкәсендә дә актив кулланыла. Шуңа күрә, авыру кузгатучы

микроорганизмнарның КАФларны зарарсызландыра торган ферментлар синтезлавы медицина өчен шактый проблема тудырырга мөмкин. Моннан тыш, авыру тудыручы бактерияләрнең еш кына төрле микроорганизмнардан торган биоэлпәләр[1] составында очравын да искәртеп үтәргә кирәк [Atalay *et al.,* 2010]. Биоэлпәләр микроорганизмнар яшәешенең киң таралган формасы булып тора, әлеге структуралар формалашу 60% хроник инфекцияләрнең сәбәпчесе икәне дә билгеле [Голуб, 2012]. Моның сәбәбе шунда: биоэлпәләр составындагы күпчелек бактерияләргә антибиотикларның стандарт концентрациясе тәэсир итми [Keren *et. al.,* 2004].

Шулай итеп, әлеге тикшеренүнең максаты, беръяктан, 2013 елда Казан шәһәрендә бүленгән амбулатор *M. morganii* штаммнарына статистик анализ үткәрү булса, икенче яктан, сайлап алынган ике штаммның водород пероксидына каршы торучанлыгын һәм биоэлпәләр хасил итүгә сәләтен билгеләү булды.

2013 елда Казан шәһәренең «Биомед» дәвалау-диагностика үзәге 13153 биоматериал үрнәгенә микробиологик анализ үткәрә. Ясалган статистик анализ нәтиҗәләренә караганда, бу үрнәкләрдән 79819 бактериаль изолят бүлеп алына, шуларның 4824 ен грам-тискәре бактерияләр тәшкил итә. *Enterobacteriaceae* семьялыгы вәкилләренә бу категориянең 98% ы туры килә (1 нче рәс.).



1 нче рәсем. *Enterobacteriaceae* семьялыгы вәкилләренең амбулатор биоматериалларда очрау ешлыгы (Казан, 2013)

Төрле биоматериаллардан 57 *M. morganii* изоляты бүленде, шулай итеп, очрау ешлыгы буенча бу бактерияләр энтеробактерияләр арасында 4 нче урынны алды. *M. morganii* бүленү очракларының 42,8% ын монокультура тәшкил итсә (ягъни *M. morganii* үзе генә), 57,2% ы катнаш культурага туры килде. Мондый культуралар, күпчелек очракта, тизәк үрнәкләрендә очрады. Гадәттә, *M. morganii* белән берлектә, *Klebsiella pneumonia*, гемолитик *Escherichia coli* һәм *Staphylococcus aureus* бүленгәнлеге ачыкланды.

M. morganii штаммнарының төрле антибиотикларга каршы торучанлык спектры билгеләнде (1 нче табл.).

[1] Биоэлпә (рус. биопленка) – нинди дә булса өслеккә берегеп үскән һәм үзен тулы бер система кебек тотучы микрооганизмнар бергәлеге. Бергәлектәге күзәнәкләр химик матдәләр ярдәмендә даими коммуникациядә торалар.

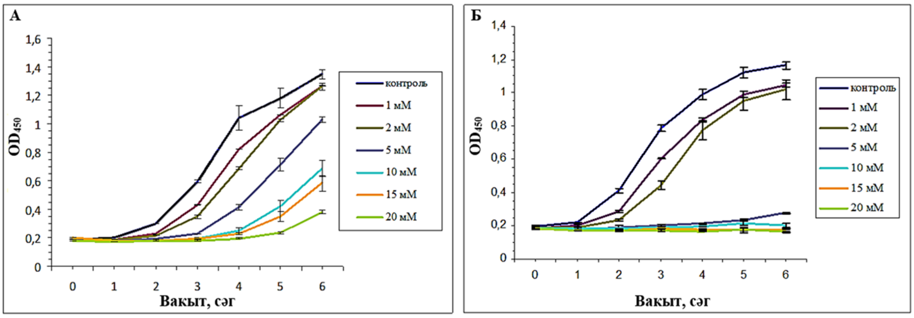
1 нче таблица.

Амбулатор пациентлардан бүлеп алынган *M. morganii* изолятларының антибиотикларга сизгерлеге

№	Антибиотиклар	Чыдам штаммнар, %	Сизгер штаммнар, %
1.	Ампициллин	93	7
2.	Амикацин	0	100
3.	Цефтазидим	9	91
4.	Цефатоксим	12	88
5.	Цефазолин	77	23
6.	Азитромицин	91	9
7.	Ципрофлоксацин	4	96
8.	Гентамицин	9	91
9.	Доксициклин	74	26

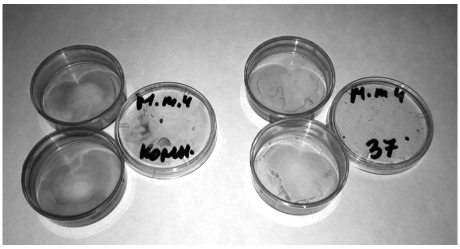
Таблицадан күренгәнчә, штаммнарның 93% ы ампициллинга, 91% ы – азитромицинга, 77% ы – цефазолинга, 74% ы доксициклинга чыдам булып чыкты. Изолятларның барысы да амикацинга, күпчелеге цефтазидим, цефатаксим, гентамицин, нитроксолин һәм ципрофлоксацин кебек антибиотикларга сизгер иде. Алдагы тикшеренүләр өчен бәвел үрнәкләреннән бүленгән *M. morganii* 1 һәм 4 штаммнары сайлап алынды.

M. morganii 1 һәм *M. morganii* 4 штаммнарының төрле концентрациядәге водород пероксидына чыдамлылыгы тикшерелде. Моның өчен бактерияләр 0,5, 1, 2, 5, 10, 15 һәм 20 мМ концентрациядәге H_2O_2 өстәлгән LB тирәлегендә үстерелде. Штаммнарның H_2O_2 гә чыдамлылыгы лаг-фазаның дәвамлылыгы һәм 6 сәг. эчендә үсеш тизлеген торгыза алу сәләте буенча билгеләнде. Алынган нәтиҗәләргә караганда, *M. morganii* штаммнарының һәркайсы 1 мМ водород пероксидына чыдам булып чыкты, ә 2 мМ H_2O_2 тәэсире астында үсеш тизлеген ике сәгатьтән соң гына торгыза алды. *M. morganii* 1 штаммы бик нык яшәүчән булуы белән характерланды: хәтта 20 мМ H_2O_2 дә аның үсешен тулысынча туктата алмады (2 нче рәс. А). Шул ук вакытта, *M. morganii* 4 штаммының үсеше водород пероксидының тирәлектәге концентрациясе 5 мМ тәшкил иткәндә үк тулысынча тоткарлана иде (2 нче рәс. Б). Шулай итеп *M. morganii* 1, *M. morganii* 4 штаммына караганда, КАФ тәэсиренә тотрыклырак булып чыкты.



2 нче рәсем. *M. morganii* 1 (А) һәм *M. morganii* 4 (Б) бактерияләренең 0,5, 1, 2, 5, 10, 15 һәм 20 мМ H_2O_2 өстәлгән тирәлектә үсеше. Контроль – H_2O_2 өстәлмәгән LB тирәлегендә үсеш темплары

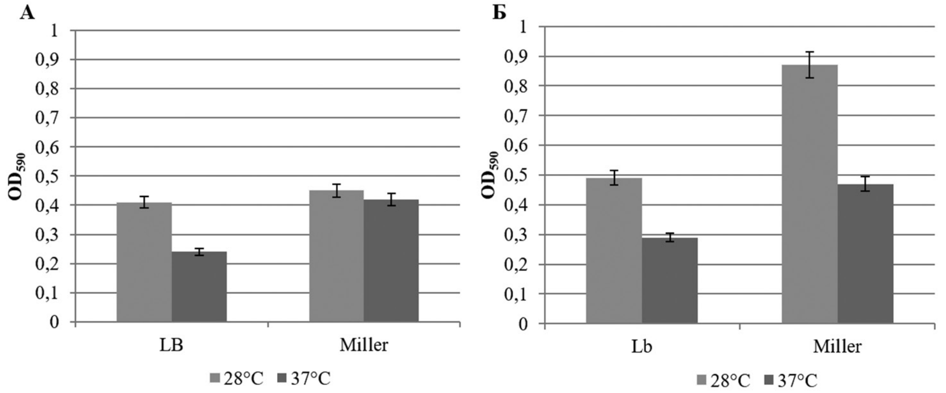
Патоген һәм шартлы-патоген микроорганизмнарның кеше организмында сакланып калуы, аларны антибиотиклар һәм иммун системасы тәэсиреннән саклаучы биоэлпәләр хасил булу белән бәйле [Ильина с соавт., 2004]. *M. morganii* 1 һәм *M. morganii* 4 штаммнарының төрле тирәлек һәм температура тәэсирендә биоэлпәләр барлыкка китерә алу сәләте тикшерелде. Биоэлпәләр хасил итү нәтиҗәлелеге генцианвиолет буявын бәйләү дәрәҗәсе буенча билгеләнде (3 нче рәс.).



3 нче рәсем. *M. morganii* 4 бактерияләренең 28 °C (сулда) һәм 37 °C (уңда) температура шартларында 48 сәг. үсү дәверендә хасил иткән биоэлпәләрен генцианвиолет ярдәмендә ачыклау

4 нче А рәсеменнән күренгәнчә, *M. morganii* 1 бактерияләре кулланылган тирәлекләренең һәркайсында да биоэлпәләр хасил итәргә сәләтле. Шулай да, 28 °C та LB тирәлегендә үстергәндә әлеге структураларның барлыкка килү нәтиҗәлелеге, 37 °C ка караганда, 40% ка югарырак булды. Miller модификациясендәге LB тирәлегендә (алга таба «Miller тирәлеге») исә биоэлпәләр ике температурада да яхшырак барлыкка килә (28°C та – 10% ка, 37°C та – 40% ка). 4 нче Б рәсеменә карасак, *M. morganii* 4 штаммының *M. morganii* 1 штаммына караганда биоэлпәләрне күпкә эффективрак хасил итүен күрербез. Әлеге штамм биоэлпәләрне шулай ук Miller тирәлегендә активрак барлыкка китерә.

Шулай итеп, *M. morganii* штаммнарының икесе дә, 28°C та Miller тирәлегендә үскәндә, биоэлпәләрне яхшырак хасил итүе ачык күренә. Miller тирәлегенең LB тирәлегеннән бары тик



4 нче рәсем. *M. morganii* 1 (А) һәм *M. morganii* 4 (Б) штаммнарының LB һәм Miller тирәлекләрендә биоэлпәләр хасил итүе

натрий хлориды күләме белән аерылып торуын истә тотсак[1], тозларның югары концентрациясе *M. morganii* бактерияләре тарафыннан биоэлпәләр хасил итүне стимуллаштыра, дигән фикергә килергә мөмкин. Бәлкем бу күренеш бактерияләргә сидек юлларындагы тозлар һәм сидекчәнең[2] югары концентрацияләренә җайлашырга мөмкинлек бирәдер. *M. morganii* 4 штаммының һәр ике тирәлектә дә биоэлпәләрне яхшырак хасил итүе һәм киң спектрдагы антибиотикларга чыдамлылык күрсәтүе (мәгълүмат китерелмәгән), әлеге штаммның вирулентлык үзлекләре югарырак булуына дәлил булып тора.

Шулай итеп, 2013 елда Казан шәһәрендә амбулатор инфекцияләр сәбәпчесе булган энтеробактерияләр арасында *M. morganii* бактерияләре 4 нче урынны алды. Бүленгән изолятларның төрле антимикроб матдәләргә чыдамлылыгын тикшерү, *M. morganii* штаммнарының 74–93% ы ампициллин, азитромицин, цефазолин һәм доксициклин кебек антибиотикларга резистент икәнен ачыкларга ярдәм итте. Моннан тыш, лаборатор тәҗрибәләр *M. morganii* штаммнарының биоэлпәләр хасил итүгә сәләтле һәм водород пероксидына чыдамлылык буенча аерылып торуларын күрсәтте.

Әдәбият

Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012. Т. 14. № 1. С. 23–29.

Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. 2004. Т. 40. С. 1445–1456.

Atalay H., Güney I., Solak Y., Almaz E. First case of CAPD-related peritonitis caused by *Morganella morganii* // Petit Dial Int. 2010. V. 30 (1). P. 119–121.

Dutta S., Narang A. Early onset neonatal sepsis due to *Morganella morganii* // Indian Pediatr. 2004. V. 41 (11). P. 1155–1157.

Fridovich I. Superoxide anion radical and superoxide dismutases // An. Rev. Biochem. – 1995. V. 64. P. 97–112.

Fridovich I. Superoxide anion radical (O2), superoxide dismutases, and related matters // JBC Online. 1997. V. 272 (30). P. 18515–18517.

Jones M.E., Draghi D.C., Thornsberry C., Karlowsky J.A., Sahm D.F., Wenzel R.P. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American surveillance study // Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2004. V. 3. P. 14.

Keren I., Shah D., Spoering A., Kaldalu N., Lewis K. Specialized persister cell and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli* // Bacteriol. 2004. V. 186. P. 8172–8180.

Kim J.H., Cho C.R., Um T.H., Rhu J.Y., Kim E.S., Jeong J.W., Lee H.R. Morganella morganii sepsis with massive hemolysis // J. Korean Med. Sci. 2007. V. 22. P. 1082–1084.

---

[1] Miller тирәлегендә NaCl күләме ике тапкырга күбрәк.

[2] Сидекчә – мочевина.

Klebanoff S.J., Clem W.H., Luebke R.J. The peroxidase-thiocyanate-hydrogen peroxidase antimicrobial system // Biochim. Biophys. Acta. 1966. V. 117. P. 63–72.

Merritt J.H., Kadouri D.E., O'Toole G.A. Growing and analyzing static biofilms // Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568995/pdf/nihms315401.pdf.

Yoshpe-Purer Y., Henis Y. Factors affecting catalase level and sensitivity to hydrogen peroxide in *Escherichia coli* // Applied and Environmental Microb. 1976. V. 32. P. 465–469.

Vijaya D., Sathish J.V., Yashaswini M.K., Sulaiman S. Morganella morganii causing abscess over the anterior chest wall // Clin. Diagn. Res. 2014. V. 8, No. 9. P. 103.

Тикшеренү эше Казан (Идел буе) федераль университетының дөньякүләм әйдәп баручы фәнни-белем бирү үзәкләре арасында көндәшлек сәләтен арттыруга юнәлтелгән Дәүләт программасы кысаларында тормышка ашырылды.

Мәкалә «2014–2020 елларга Татарстан Республикасы дәүләт телләрен һәм Татарстан Республикасында башка телләрне саклау, өйрәнү һәм үстерү» Дәүләт программасының 3.5.4. номерлы чарасын тормышка ашыру кысаларында нәшер ителә

***Миңнуллина Ләйлә Фәрваз кызы**,*
Казан федераль университеты аспиранты,
Фундаменталь медицина һәм биология институтының
кече гыйльми хезмәткәре

***Шәйдуллина Эльвира Расил кызы**,*
Казан федераль университеты магистранты,
Фундаменталь медицина һәм биология институтының
кече гыйльми хезмәткәре

***Мәрданова Айслу Миркасыйм кызы**,*
биология фәннәре кандидаты, Казан федераль университетының
Фундаменталь медицина һәм биология институты доценты