

სსიპ-სოხუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და

ჯანდაცვის ფაკულტეტი

სოფიო გუნია

ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების გამოყენება ბრუცელების დიფერენცირებისა და ფაგოტიპირებისათვის

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ზაურ ლომთათიძე, ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, სსიპ სოხუმის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის პროფესორი

მზია ქუთათელაძე, ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი

თბილისი

2016

სარჩევი

სარჩევი	i
ცხრილების ჩამონათვალი	iii
სურათების ჩამონათვალი	v
გრაფიკების ჩამონათვალი	v
შესავალი	1
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	7
1.1. საქართველოში გავრცელებული ინფექციური დაავადებები	7
1.2. ზოონოზური ინფექციები	10
1.3. ბრუცელოზის გამომწვევის ტაქსონომიური მდგომარეობა	13
1.4. ბრუცელების მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური თვისებები	17
1.5. ინფექციური პროცესის თავისებურებები	20
1.6. ბრუცელოზის პროფილაქტიკა	30
1.7. მკურნალობა და სამკურნალო პრეპარატები	35
1.8. ბრუცელოზის გამომწვევის დიაგნოსტიკა და იდენტიფიკაცია	37
1.9. ბაქტერიოფაგების ზოგადი დახასიათება	40
1.10. ბაქტერიოფაგების ფიზიოლოგია, ბაქტერიული ვირუსების განვითარების ციკლი, ბაქტერიოფაგისა და პატრონ-უჯრედის ურთიერთქმედება	47
1.11. ბაქტერიოფაგები, როგორც დიაგნოსტიკის საშუალებები	52
თავი 2. კვლევის ობიექტები და მეთოდები	55
2.1. მასალები	55
2.2 მეთოდები	58

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი	72
3.1. ბრუცელოზური შტამების მორფოლოგიისა და ბიოქიმიური თვისებების შესწავლა	72
3.2. <i>Bruceella</i> – სახეობების ანტიბიოტიკომგრძობელობის შესწავლა	78
3.3. ბაქტერიოფაგის გამოყოფა ბრუცელოზური შტამებიდან	82
3.4. ახლადგამოყოფილი ბაქტერიოფაგების ლითიური აქტივობისა და მოქმედების დიაპაზონის განსაზღვრა	87
3.5. ბრუცელოზური ფაგების მოქმედების სპეციფიურობის შესწავლა	91
3.6. ბრუცელოზური ფაგების ლითიური აქტივობა და მოქმედების დიაპაზონი	92
3.7. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების სეროლოგიური თვისებების შესწავლა	95
3.8. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედთან ურთიერთქმედების ფაზები	98
3.8.1. <i>B.abortus</i> – ს სპეციფიური ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედზე ადსორბცია	98
3.8.2. ბაქტერიოფაგების გამრავლების ერთჯერადი ციკლი	101
3.9. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგებზე ფიზიკო-ქიმიური ფაქტორების ზემოქმედება	103
3.9.1. ბრუცელოზური ფაგების თერმონაქტივაცია	103
3.9.2. ქლოროფორმის მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე	106
3.9.3. შარდოვანას მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე	107
3.9.4. ოსმოსური შოკის მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე	108
3.9.5. ბაქტერიოფაგებზე ულტრაიისფერი სხივების მოქმედება	109
3.10. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების <i>B.abortus</i> შტამებზე დათესვის ეფექტურობის შესწავლა	112
3.11. ფაგების ნაწილაკების მორფოლოგია	114
3.12. ბრუცელოზური ფაგების პრაქტიკული გამოყენება	115
შედეგების განხილვა	129
დასკვნები	135

ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1: ბაქტერიოფაგების ოჯახების დახასიათება ----- 44

ცხრილი 2: ანტიბიოტიკების მოქმედების შეფასების კრიტერიუმი ----- 60

ცხრილი 3: ბაქტერიული შტამების ფაგებისადმი სენსიბილობის აღნიშვნები----- 65

ცხრილი 4: ბრუცელების გამოყოფის წყარო და ადგილი ----- 74

ცხრილი 5: ბრუცელების სადიფერენციაციო ნიშნები ----- 77

ცხრილი 6: გელიავას ინსტიტუტის საკოლექციო ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკომგრძობელობა ----- 80

ცხრილი 7: ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკოგრამა ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ ----- 81

ცხრილი 8: *Bruceella* - შტამების ულტრაიისფერი ნათურით დასხივება ----- 84

ცხრილი 9: შტამებიდან ფაგების გამოვლენა და იზოლირება ულტრაიისფერი დასხივების შედეგად ----- 86

ცხრილი 10: ახლადგამოყოფილი ფაგების მორფოლოგია და ტიტრები ----- 87

ცხრილი 11: ახლადგამოყოფილი ფაგების ლითიური აქტივობა ----- 88

ცხრილი 12: ბრუცელოზური შტამების ფაგომგრძობელობა ახლადგამოყოფილი ფაგებით ----- 90

ცხრილი 13: საკოლექციო და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ფაგების მოქმედების სპეციფიურობა ----- 91

ცხრილი 14: ლითიური სპექტრისა და დიაპაზონის განსაზღვრა ----- 93

ცხრილი 15: ახლადგამოყოფილი ფაგების ნეიტრალიზაციის რეაქცია -----	96
ცხრილი 16: ნეიტრალიზაციის რეაქცია TB ანტიფაგურ შრატთან -----	97
ცხრილი 17: ბრუცელოზური ფაგების ადსორბცია -----	99
ცხრილი 18: ადსორბციის მაქსიმალური სიჩქარის კონსტანტები -----	100
ცხრილი 19: ბაქტერიოფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლი -----	102
ცხრილი 20: ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების თერმონაქტივაციის კინეტიკა ----	103
ცხრილი 21: ბაქტერიოფაგების თერმონაქტივაციის ზღვარი და კონსტანტები -----	104
ცხრილი 22: ფაგების რაოდენობის და ტემპერატურის ლოგარითმი -----	104
ცხრილი 23: ბრუცელოზური ფაგებზე ქლოროფორმის ზემოქმედება -----	107
ცხრილი 24: შარდოვანას მოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე -----	108
ცხრილი 25: ოსმოსური შოკის მოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე -----	109
ცხრილი 26: ბრუცელოზური ფაგების უფ.სხივებით დასხივების კინეტიკა ----	110
ცხრილი 27: ბრუცელოზური ფაგების უფ.სხივებით დასხივების კონსტანტები ----	111
ცხრილი 28: ფაგების დათესვის ეფექტურობა ბრუცელოზურ შტამებზე -----	113
ცხრილი 29: ბრუცელოზური ფაგების ტიტრები და მათი სამუშაო განზავებები ---	116
ცხრილი 30: ინსტიტუტში არსებული სამუზეუმო ბრუცელოზური შტამების ფაგომგრძობელობა -----	119
ცხრილი 31: სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ლაბორატორიის მიერ გამოყოფილ მიკრობთა იდენტიფიკაცია -----	122

ცხრილი 32: საქართველოს დაავადებათა კონტროლის ცენტრის მიერ გამოყოფილ მიკრობთა იდენტიფიკაცია ----- 124

ცხრილი33-34: ლუიზიანას საუნივერსიტეტო ლაბორატორიაში ჩატარებული ბრუცელოზური შტამების ფაგოტიპირება ----- 127

სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1: T4 – ბაქტერიოფაგის აღნაგობა ----- 42

სურათი 2: ფაგი TB ----- 114

სურათი 3: ფაგი 11sa ----- 114

გრაფიკების ჩამონათვალი

გრაფიკი #1; #2: ფაგების რაოდენობის და ტემპერატურის ლოგარითმის გრაფიკული
გამოხატულება ----- 105

შესავალი

ბრუცელოზი, როგორც დაავადება ცნობილი იყო ჯერ კიდევ ჰიპოკრატეს დროიდან. იგი გლობალური ზოონოზია და წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ინფექციურ დაავადებას ადამიანებსა და ცხოველებში, რომელსაც ახასიათებს ორგანიზმის მრავალი სასიცოცხლო სისტემის დარღვევა. ბრუცელოზი დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია *Brucella*-ს გვარის მიკროორგანიზმებით. თანამედროვე კლასიფიკაციით, ცნობილია ბრუცელების ათი სახეობა, რომლებიც იყოფა სხვადასხვა ბიოვარებად. სახეობების და ბიოვარების განსაზღვრას დიდი მნიშვნელობა აქვს, ეპიდემიოლოგიური და ეპიზოოტური პროცესების დასადგენად და ასევე, მნიშვნელოვანია ინფექტის გავრცელების გზებისა და სამკურნალო ტაქტიკის შესამუშავებლად. ბრუცელოზის მიმდინარეობისას ზიანდება შარდსასქესო (საშვილოსნო, სარძევე, სათესლე და ლიმფური ჯირკვლები), საჭმლის მომნელებელი (ღვიძლი, ელენთა) და საყრდენ-მამოძრავებელი (სახსრები) სისტემების ორგანოები.

ადამიანი სხვადასხვა სახეობის ბრუცელებისადმი იჩენს განსხვავებულ მიმდებლობას. მამაკაცებში იწვევს ორქიტებს, ეპიდდიმიტიებს. ქალებში ხშირად ვითარდება სპონტანური აბორტები, შესაძლებელია განვითარდეს უნაყოფობა. იშვიათად ხდება თვალის დასნებოვნება (ირიტი, ქორიორეტინიტი, კერატიტი, თვალის ნერვის ატროფია). ქრონიკული ბრუცელოზის დროს ნერვული სისტემის დაზიანება იწვევს ნევრიტს, პოლინევრიტს და რადიკულიტს; იშვიათად – მიელიტს, ენცეფალიტს და მენინგიტს. დაავადებულთა შორის ხშირად აღინიშნება საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ფუნქციის, ნერვული და შარდ-სასქესო სისტემების დარღვევა. დაავადება იწვევს პოლიართრიტს, რომლის დროსაც ავადმყოფები უჩივიან სახსრებისა და კუნთების ტკივილს.

ცხოველებში ბრუცელოზი იწვევს აბორტებს, ნაადრევ მშობიარობას, ლაქტაციის შემცირებას, სტერილობას. ყველა სახის შინაური ცხოველებისათვის ბრუცელოზი

მიმდინარეობს ხანგრძლივად, ქრონიკული ფორმით. ძალიან ხშირად, ცხოველთა უმრავლესობას ეს დაავადება აქვს უსიმპტომოდ. მხოლოდ მდედრებში ვლინდება კლინიკური ნიშნები, კერძოდ აბორტი (20-50%). ხარეზში ბრუცელოზი იწვევს ორქიტებს, სათესლე ჯირკვლების შესიებას. დროთა განმავლობაში დაავადება ქრება და ჯირკვლები მკვრივი ხდება. ბრუცელოზის დროს, მსხვილფეხა რქოსან პირუტყვებში სასქესო ორგანოების გარდა, შესაძლებელია ძვალ-კუნთოვანი სისტემის შესიება, ტკივილი სახსრების არეში, ართრიტები, ჰიგრომა და ბურსიტი, ტენდოვაგინიტი, ასევე შესაძლებელია განვითარდეს აბსცესები და მასტიტები. ცხოველებში, როგორც მდედრებში, ასევე მამრებში - ბრუცელას მიკრობი შესაძლებელია მოხვდეს ხერხემალში, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს ტკივილი ზურგის არეში, უკანა კიდურების შესუსტება და პარალიზება.

ბრუცელოზი გავრცელებულია მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში, განსაკუთრებით კი ხმელთაშუაზღვისპირეთში [77], ჩრდილოეთ და აღმოსავლეთ აფრიკაში, ახლო აღმოსავლეთში, სამხრეთ და ცენტრალურ აზიაში, ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკაში [133;159;179], ავსტრალიასა და ახალ ზელანდიაში [162]. ხშირად ამ დაავადების აღიარება და აღრიცხვა არ ხდება. მრავალ ქვეყანაში ბრუცელოზთან ბრძოლა მიმდინარეობდა და ახლაც მიმდინარეობს, თუმცა არსებობს რეგიონები, სადაც ამ დაავადებას ისევ აქვს ადგილი შინაური ცხოველებში, ხოლო ცხოველთა ავადობის შემთხვევაში, ხშირად ადამიანებიც ავადდებიან. განსაკუთრებულად საშიში დაავადებები (შავი ჭირი, ბრუცელოზი, ჯილეხი, ტულარემია და სხვ.), რომლებიც გამოწვეულია ბიოლოგიური პათოგენებით, საფრთხეს უქმნის ადამიანებისა და ცხოველების ჯანმრთელობას და მათ სიცოცხლეს.

XXI-ე საუკუნის დასაწყისისათვის ბრუცელოზი კვლავ პრობლემად რჩება. ამ დაავადების აღმოფხვრის მიზნით მრავალი საერთაშორისო კონგრესი ტარდება. შექმნილია ერთობლივი კომისიები - სოფლის მეურნეობის, ცხოველთა დაცვის მსოფლიო ორგანიზაციებისა (OIE) და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციების

მონაწილეობით [211], ამ პათოგენის შესწავლის, იდენტიფიცირებისა და დიაგნოსტიკისათვის.

ბრუცელოზის სპეციფიური დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება იმუნოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევები, ასევე ბიოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური მეთოდები [46]. თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია ბრუცელოზის დიაგნოსტიკის ტესტები, რომელთაც დიდი მნიშვნელობა აქვს. კერძოდ, ბრუცელოზის გავრცელების დასადგენად სხვადასხვა ქვეყანაში, დაავადების დიაგნოზის დასადასტურებლად, საკვები პროდუქტების სეროტიფიკაციისა და საერთაშორისო ვაჭრობის შემთხვევაში [134]. ბრუცელოზის დიაგნოსტიკა შინაურ და გარეულ ცხოველებში შესაძლებელია როგორც პირდაპირი, ისე ირიბი მეთოდებით [61;web 7].

ბრუცელოზის წინააღმდეგ ბრძოლა და მისი პროფილაქტიკა რაციონალურად რომ წარიმართოს, აუცილებელია ბრუცელების სახეობის დადგენა, რადგანაც ამ ბაქტერიის თითოეულ სახეობას გავრცელების სხვადასხვა არეალი აქვს. *Brucella*-ს სახეობები და ასევე, ერთი და იგივე სახეობის სხვადასხვა შტამები, გამოირჩევიან განსხვავებული პათოგენობით და ვირულენტობით. ბრუცელები წარმოადგენენ ერთ–ერთ საშიშ ობიექტს ბიოლოგიური იარაღის შესაქმნელად და ბიოტერიზმის დროს. იმის გამო, რომ ბრუცელებით გამოწვეული დაავადება პოლიმორფული ხასიათისაა, ძნელად განკურნებადია და ეპიდემიოლოგიურად და ეპიზოოტურად გავრცელებადია, ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის ლაბორატორიული ბიოუსაფრთხოების სახელმძღვანელოში (2004) ბრუცელოზი შეფასებულია, როგორც მაღალი ინდივიდუალური და ზომიერი საზოგადოებრივი რისკის ჯგუფი. საქართველოში ხორციელდება განსაკუთრებით საშიში ინფექციების შესწავლასთან დაკავშირებული სხვადასხვა სამეცნიერო პროექტები, ამერიკისა და ევროკავშირის სხვადასხვა ქვეყნის კოლაბორატორებთან ერთად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების პრაქტიკული გამოყენება ბრუცელოზის სადიაგნოსტიკოდ და სადიფერენციაციოდ. ამ მიზნის მისაღწევად დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

1. გ.ელიავას სახ. ინსტიტუტში არსებული ბრუცელოზური შტამების შესწავლა (მორფოლოგიური თვისებები, ანტიბიოტიკომგრძობელობა და ფაგომგრძობელობა).
2. საქართველოში ბრუცელოზით დაავადებული ადამიანებიდან და ცხოველებიდან გამოყოფილი ახალი შტამების იდენტიფიცირება გ.ელიავას ინსტიტუტში არსებული ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების მეშვეობით.
3. ახალი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების გამოყოფა და მათი ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა დიაგნოსტიკისათვის მათი შემდგომი გამოყენების მიზნით.
4. გ.ელიავას სახ. ინსტიტუტში არსებული და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების გამოყენება სამუზეუმო და ახლადგამოყოფილი შტამების შიდასახეობრივი და სახეობათშორისი დიფერენცირებისათვის.

კვლევის მეცნიერული სიახლე: გამოყოფილია ახალი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგები და შესწავლილია მათი ბიოლოგიური თვისებები. ახლადგამოყოფილი ფაგებიდან შერჩეული იქნა რამოდენიმე ბაქტერიოფაგი, რომლებიც გამოყენებული იქნა ბრუცელების სახეობების სადიფერენციაციოდ.

წარმოდგენილი ნაშრომი შესრულებულია აშშ-ს თავდაცვის საფრთხის შემცირების სააგენტოს (Defense Threat Reduction Agency) მიერ დაფინანსებულ პროექტის (GG-17, “Clinical, Epidemiologic and Laboratory Based Assessment of Brucellosis in Georgia”) ფარგლებში.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციებისა და თეზისების საერთო
სია:

1. I.Antadze., T.Burbutashvili., **S.Gunia.**, M.Dadunashvili, M.Kutateladze.
Phage-typing as a diagnostic tool for identification of infections caused by Brucella.
Brucellosis International Research Conference. London, 2008, p .189.
2. I.Antadze., T.Burbutashvili., **S.Gunia.**, M.Dadunashvili., N.Balarjishvili., T.Pataridze.,
M.Kutateladze. Study of Bacteriophages active against Brucella spp. Biological Threat
Reduction program (BTRP) science and disease surveillance review. 2009, Atlanta, USA.
p.128
3. **ს. გუნია.** ბრუცელეზი და ბრუცელოზური ფაგები. ახალგაზრდა მეცნიერთა
კონფერენცია, გ.ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და
ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, 2009. თბილისი. გვ.14
4. M.Kutateladze, R.Obiso, I.Antadze, T.Burbutashvili, **S.Gunia**, M.Dadunashvili,
N.Balarjishvili, T.Pataridze. Characterization of host-dependent modulation of
bacteriophage in Brucella species. 62th Brucellosis Research Conference, 2009, Chicago,
Illinois. p.13.
5. E.Tevdoradze, I.Antadze, **S.Gunia**, T.Burbutashvili, M.Dadunashvili, N.Balarjishvili,
T.Pataridze, P.Elzer, R.Obiso, M.Kutateladze. Antibiotic-and Phage susceptibility of
Brucella bacterial strains from the Eliava Institute Collection. ASM Conferences:
Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacterial and Foodborne Pathogens in Animals,
Humans and Environment. 2010, Toronto, Canada.p.78.
6. M.Kutateladze, I.Antadze, T.Burbutashvili, **S.Gunia.** M.Dadunashvili, N.Balarjishvili,
T.Pataridze, R.Obiso.Characterization of bacteriophages against Brucella species. 2010,
Viruses of Microbes, Institut Pasteur, Paris, France. p.201.
7. M.Kutateladze, I.Antadze, T.Burbutashvili, **S.Gunia**, M.Dadunashvili, N.Balarjishvili,
T.Pataridze, R.Obiso.Characterization of bacteriophage specific to Brucella species. 63th
Annual Brucellosis Research Conference, 2010, Chicago, USA. p.37.

8. I.Antadze, **S.Gunia**, T.Burbutashvili, M.Dadunashvili, N.Balarjishvili, . E.Tevdoradze and M.Kutateladze. Bacteriophages for the differentiation of Brucella species. “Bacteriophages and Probiotics – Alternatives to Antibiotics “, 2012, Tbilisi, Georgia. p.49.
9. M.Kutateladze, I.Antadze, T.Burbutashvili, **S.Gunia**, M.Dadunashvili, N.Balarjishvili, L.Kvachadze, E.Tevdoradze, R.Obiso, J.Farlow.Host specificity of Brucella bacteriophages from the Eliava Institute collection.65th Annual Brucellosis Research Conference, 2012, Chicago, USA. p.51.
10. I.Antadze, M.Dadunashvili, **S.Gunia**, N.Balarjishvili, L.Kvachadze, N.Skhirtladze, E.Tevdotadze, A.Kotorashvili, J.Farlow, M.Kutateladze.Brucella Bacteriophages – phage host cell interaction peculiarities. ASM 113th General Meeting. 2013, Denver, USA. p.189.
11. E.Tevdoradze, I. Antadze, **S.Gunia**, N.Skhirtladze, N. Balarjishvili, L.Kvachadze, A.Kotorashvili, S. Hagijs, Ph.Elzer, J.Farlow, M.Kutateladze Phage-host interaction peculiarities in Brucella bacteriophages. EMBO Conference on Viruses of Microbes III, 2014, Zurich, Switzerland.p.232.
12. E.Tevdoradze, I. Antadze, **S.Gunia**, N.Skhirtladze, N. Balarjishvili, L.Kvachadze, A.Kotorashvili, S. Hagijs, Ph.Elzer, J.Farlow, M.Kutateladze Phage-host interaction peculiarities in Brucella bacteriophages. 67th Annual Brucellosis Research Conference. 2014, Berlin, Germany.p.47.
13. E.Tevdoradze, J.Farlow, A.KotoraSvili, N.Skhirtladze, I.Antadze, **S.Gunia**, N.Balarjishvili, L.Kvachadze and M.Kutateladze. Whole genome sequence comparison of ten diagnostic brucellaphages propagated on two Brucella abortus hosts. Virology Journal, 2015. DOI:10.1186/s12985-015-0287-3
14. **ს. გუნია**; ზ. ლომთათიძე. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგები. აფხაზეთის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია. შრომათა კრებული, ტ.3, გვ.62–74. 2014, თბილისი.
15. **S.Gunia**, T.Burbutashvili, M.Dadunashvili, M.Kutateladze, E.Tevdoradze, I.Antadze. Application of Bacteriophages For Differentiation of Brucella spp. Bacteriophages as tools for therapy, prophylaxis and diagnostics. Abstr.Book. 2015, Tbilisi, Georgia.p.46.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. საქართველოში გავრცელებული ინფექციური დაავადებები

ინფექციური დაავადებები უძველესი დროიდან იღებს სათავეს. მათი ისტორია, დროის თვალსაზრისით კაცობრიობის ისტორიის ტოლია. საზოგადოების ფორმაციათა შეცვლამ და ხალხთა შორის კონტაქტის გაფართოებამ ხელი შეუწყო გადამდებ დაავადებათა გავრცელებას. ადამიანები იმთავითვე განსაკუთრებულ ყურადღებას აქცევდნენ ინფექციებს, რომლებიც სწრაფად ვრცელდებოდა, არცთუ იშვიათად ღებულობდა ეპიდემიის ხასიათს და მაღალი ლეტალობის გამო დიდ ზიანს აყენებდა მოსახლეობას.

საქართველოში მე-20 საუკუნის 90-იანი წლების დასაწყისიდან ეპიდემიოლოგიური სიტუაცია გართულდა. თავი იჩინა ისეთმა დაავადებებმა, რომლებიც, როგორც ეპიდემიური პროცესი ათეული წლების მანძილზე არ გვხვდებოდა (დიფტერია, ყივანახველა, ყბაყურა და სხვ.), მოიმატა გართულებებმა და ლეტალობამ. შეიცვალა ასაკობრივი სტრუქტურაც. ე.წ. “ბავშვთა ინფექციები” ერთნაირი სიხშირით გავრცელდა ბავშვებშიც და მოზრდილებშიც (უპირატესად მძიმე მიმდინარეობით მოზრდილებში) [3].

დღეს ინფექციური დაავადებები არ შემოიფარგლება მწვავე მიმდინარეობით. გახშირდა ქრონიკული ფორმები, ე.წ. ნელი ინფექციები და რაც მთავარია უმრავლეს ინფექციურ დაავადებათა მწვავე პერიოდი სუბკლინიკურად (ეს განსაკუთრებით ვირუსულ ინფექციებს ეხება), ან ატიპურად მიმდინარეობს [3]. ასეთი დაავადებები ამოუცნობი რჩება და წარმოადგენს ინფექციის გავრცელების წყაროს. თვით ავადმყოფის ორგანიზმში გამომწვევი ხანგრძლივად რჩება (პერსისტირებს) და ათეული წლების შემდეგ იძლევა სერიოზულ გართულებებს: ცენტრალური ნერვული, გულსისხლძარღვთა და სხვა სისტემების, ავთვისებიან სიმსივნეებს, ათეროსკლეროზს და მრავალ სიცოცხლისათვის საშიშ გართულებებს.

ისტორიას ახსოვს ინფექციურ დაავადებათა ეპიდემიები და პანდემიები, რომლებიც ერთბაშად მოიცავდა რამდენიმე ქვეყანას და იწვევდა დიდ მსხვერპლს. ამ დაავადებებში პირველი ადგილი ეჭირა შავ ჭირს და ქოლერას. მეტად გავრცელებული და ზიანის მომტანი იყო წარსულში მალარიის, პარტახტიანი ტიფის, კუთრის, ცოფის, ტრაქომის, ყვითელი ციებ-ცხელების და ზოგიერთი სხვა დაავადებების ეპიდემიები.

ინფექციური დაავადება ინფექციური პროცესის ერთ-ერთი ფორმაა, ანუ მისი განვითარების უმაღლესი ხარისხია, ე.ი. ინფექციური დაავადება მიკროორგანიზმის და მაკროორგანიზმის ურთიერთქმედების შედეგია გარკვეულ გარემო პირობებში, რომელიც უმრავლეს შემთხვევაში შექმნილი პოსტინფექციური იმუნიტეტით მთავრდება [3].

ინფექციური პროცესის ძირითადი ფაქტორებია მიკროორგანიზმი, მაკროორგანიზმი და გარემო, სოციალური პირობების ჩათვლით. პათოგენურობა მიკროორგანიზმის უნარია შეიჭრას მგრძნობიარე ორგანიზმში, გამრავლდეს და გამოიწვიოს ინფექციური პროცესი. პათოგენურ მიკროორგანიზმებს ახასიათებს სპეციფიურობა, რაც იმას ნიშნავს, რომ მაკროორგანიზმში მოხვედრილი ესა თუ ის პათოგენური მიკრობი იწვევს მისთვის დამახასიათებელ, პათომორფოლოგიურ, პათოფიზიოლოგიურ და კლინიკურ ცვლილებებს, რომელთაც თავის მხრივ, განსაზღვრავს ამ მომენტში ორგანიზმში იმუნური სისტემის მდგომარეობასაც [3].

მიკროორგანიზმის პათოგენობის ფაქტორები მეტად მრავალფეროვანია და ინფექციური პროცესი მათი რთული ურთიერთქმედების შედეგია. გარდა ამისა, ინფექციურ პროცესის მიმდინარეობასა და შედეგზე გავლენას ახდენს გამომწვევის გადაცემის გზები, გამომწვევის რაოდენობა (დოზა) ინფიცირების მომენტში, ინფექციის შეჭრის კარი და სხვა. მიკრობი დაავადებას იწვევს მხოლოდ მისთვის ჩვეული გზით ორგანიზმში შეჭრისას. არჩევნ ინფექციური პროცესის კლინიკურად

გამომჟღავნებულ და სუბკლინიკურ ფორმებს, ანუ “ჯანმრთელ მტარებლობას”. ინფექციური პროცესის კლინიკური ფორმა შეიძლება იყოს ტიპური ან ატიპური; სიმძიმის მიხედვით: მსუბუქი, საშუალო სიმძიმის და მძიმე. მიმდინარეობის ხანგრძლივობის მიხედვით: ელვისებრი, მწვავე, ქვემწვავე და ქრონიკული.

მწვავე ინფექციური პროცესის შედეგი სამგვარია:

1. სრული კლინიკური გამოჯანმრთელება ხანმოკლე დროში გამომწვევისაგან განთავისუფლებით და იმუნიტეტის განვითარებით;
2. კლინიკური გამოჯანმრთელება გამომწვევის მტარებლობის შენარჩუნებით, როდესაც ინფექციური პროცესი გრძელდება სუბკლინიკურ დონეზე;
3. მაკროორგანიზმის სიკვდილი.

ქრონიკული ინფექციური პროცესი, თავის მხრივ, შეიძლება მიმდინარეობდეს უწყვეტად, ან რეციდივებით. ამ თვისების მიხედვით ინფექციური დაავადებები იყოფა სამ ჯგუფად:

1. ინფექცია, რომელიც მხოლოდ მწვავედ მიმდინარეობს (გრიპი, ქოლერა, საკვებისმიერი ტოქსიკონფექცია);
2. ინფექცია, რომელიც მიმდინარეობს მხოლოდ ქრონიკულად (კეთრი);
3. როგორც მწვავედ, ასევე ქრონიკულად მიმდინარე ინფექცია (ვირუსული ჰეპატიტი, დიზენტერია, ბრუცელოზი და სხვა). ინფექციური პროცესის ქრონიკული ფორმის შეთხვევაში გამომწვევი ორგანიზმში რჩება ხანგრძლივად. დაავადება მიმდინარეობს რემისიებით და გამწვაებებით, უმრავლეს შემთხვევაში გამოჯანმრთელებით მთავრდება [3;4;9;50].

1.2. ზოონოზური ინფექციები

ადამიანები და ცხოველები შუალედური ან ძირითადი მასპინძლები არიან რიგი პარაზიტებისა და ამით მათი ციკლის განვითარებას და ცირკულაციას უზრუნველყოფენ. ორგანიზმში პარაზიტის შეღწევას და გამრავლებას თან სდევს ინფექციის განვითარება, რაც ხასიათდება დაავადების აღმძვრელის კლინიკური გამოვლინებით, პათანატომიური ცვლილებებით, ან უსიმპტომო მტარებლობით. დაავადებას, რომლის ინფექციის წყაროა ცხოველი, ანთროპოზოონოზურ ან ზოონოზურს უწოდებენ. ზოონოზები ინფექციური დაავადებებია, რომელიც გადადის ცხოველიდან ცხოველზე ან ადამიანზე.

ზოონოზური ინფექციების გამომწვევები პარაზიტობენ გარკვეული სახის ცხოველთა ორგანიზმში, რომელიც წარმოადგენს მხოლოდ ერთადერთ რეზერვუარს აღნიშნული გამომწვევებისათვის. ინფექციის აღმძვრელის წყარო ადამიანისათვის არის დაავადებული ან ინფექციის მატარებელი ცხოველი. გარკვეულ სანიტარულ-ეკონომიკურ პირობებში შესაძლებელია ინფექციის გადაცემა ადამიანზე. მაგრამ ამ დაავადების ცირკულაცია კოლექტივში არ აღინიშნება, რადგან ადამიანი წარმოადგენს ბიოლოგიურ გზას. ზოონოზები მუდმივ საშიშროებას წარმოადგენს, რადგან დაავადებები მრავალფეროვანია, მრავალრიცხოვანია მათი გამომწვევები და გადაცემის გზები. არჩევენ დაავადების გადაცემის სხვადასხვა გზას: ორთოზოონოზები, ციკლოზოონოზები, მეტაზოონოზები და საპროზოონოზები [9].

ზოონოზებს და ანთროპოზოონოზებს მიეკუთვნება შემდეგი დაავადებები: შავი ჭირი, ტულარემია, ბრუცელოზი, ქოთაო, ტუბერკულოზი, ციმბირის წყლული (ჯილეხი), თურქული, ცოფი, ლეპტოსპიროზი, ტრიპანოსომოზი, ეხინოკოკოზი, დიფილოზოტრიოზი, ფსევდოტუბერკულოზის გამომწვევი [4;9].

1999 წელს იტალიაში, ქ. ტერამოში მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის სხდომაზე განისაზღვრა ვეტერინარული ჯანდაცვის პრინციპები, რომელიც გულისხმობს

ადამიანთა უზრუნველყოფას ფიზიკური, მენტალური და სოციალური კუთხით [web 1].

ადამიანის ჯანმრთელობა მჭიდროდაა დაკავშირებული ცხოველთა ჯანმრთელობასთან და მისგან წარმოებულ პროდუქტებთან. კავშირი ადამიანსა და ცხოველს შორის, ასევე გარემომცველ სამყაროსთან განსაკუთრებით ახლოსაა განვითარებად რეგიონებში, სადაც ცხოველები გამოიყენება როგორც საკვები პროდუქტები (ხორცი, რძე, კვერცხი), ასევე სატრანსპორტო საშუალება, სათბობის წყარო და ტანსაცმელი. თუმცა ამას შესაძლებელია მოჰყვეს მოსახლეობის ჯანმრთელობისთვის სერიოზული რისკი და ეკონომიკური ზარალი როგორც განვითარებად, ასევე განვითარებულ ქვეყნებში [web 2]. ბევრი დაავადება, რომლებიც ადამიანებზე გადადის, ისეთები როგორიცაა ბრუცელოზი, ცოფი, ლეიშმანიოზი და ეხინოკოკოზი – დღეისათვის ისევ არსებობენ სხვადასხვა, განსაკუთრებით განვითარებად ქვეყნებში, სადაც მრავალრიცხოვანია სიღარიბის ზღვარზე მყოფი ადამიანთა პოპულაცია. ეს დაავადებები იწვევენ დიდი რაოდენობით ადამიანთა სიკვდილიანობას. ამავე დროს, იმის გამო, რომ ცხოველური წარმოშობის საკვები პროდუქტები და საქონელი შესაძლოა იყოს ინფექციის წყარო, იქმნება დაბრკოლება საერთაშორისო ვაჭრობისათვის, რაც ხელს უშლის სოციალურ-ეკონომიკურ ურთიერთობას ქვეყნებს შორის [web 2].

ბრუცელოზი – გლობალური ზოონოზია, რომელიც წარმოადგენს სერიოზულ პრობლემას ჯანდაცვისა და ეკონომიკისათვის, განსაკუთრებით ისეთი ქვეყნებისათვის როგორიცაა სამხრეთ-აღმოსავლეთი ევროპა და ხმელთაშუა ზღვისპირეთი [91]. ბრუცელოზით ავადობა, რომლის გამომწვევია *Brucella melitensis* – ძალზედ მაღალია, ცხოველებში, პირველ რიგში ცხვრებსა და თხებში. როგორც მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია აღნიშნავს, ბრუცელოზი ერთ-ერთი ძირითადია შვიდი ზოონოზური დაავადებიდან, რომელთა აღრიცხვა არ ხდება განვითარებად რეგიონებში [119;120;121].

მე-20 საუკუნის დასაწყისში ბრუცელოზი ეგზოტიკურ სნეულებად ითვლებოდა. იგი იწვევდა დაავადებებს ცალკეულ კერებში. შემდგომში, 40-იანი წლებისათვის ის გავრცელდა და მოიცვა საკმაოდ დიდი ტერიტორიები. ამასთან ერთად, შინაური ცხოველების გარდა ბრუცელოზი გავრცელდა გარეულ ცხოველებშიც [45;46;163;web. 3]. ბრუცელოზთან ბრძოლის პრობლემა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მეცხოველეობისა და ეკონომიკის განვითარების თვალსაზრისით [1; web. 4]. საქართველოში ბრუცელოზთან ბრძოლა გასული საუკუნის 70-იანი წლებიდან მიმდინარეობს. 1974 წელს საქართველოს მთავრობამ სპეციალური დადგენილება გამოსცა “რესპუბლიკაში ბრუცელოზის ლიკვიდაციის საგანგებო ღონისძიებათა შესახებ”[1]; დღეისათვის არსებობს საქართველოს მთავრობის დადგენილება: # 336 (09.07.2015) „ინფექციურ დაავადებებზე, მათ შორის, განსაკუთრებით საშიში პათოგენებით გამოწვეულ დაავადებებზე, ეპიდზედამხედველობის ინტეგრირებული ეროვნული სისტემის ფუნქციონირების წესის დამტკიცების შესახებ“ და დადგენილება #347 (2014.13.05) „განსაკუთრებით საშიშ პათოგენებსა და ბიოლოგიურ ინციდენტებზე რეაგირების გეგმის დამტკიცების შესახებ“ (საქართველოს საკანონმდებლო მაცნე).

წლების განმავლობაში მრავალი მეცნიერი სხვადასხვა ქვეყნიდან სწავლობდა ამ დაავადების კლინიკურ თავისებურებებს და ეპიდემიოლოგიას. მათ შორის იყვნენ: Bruce, Wright and Simple, Bang and Stribold, Traum, Evans, Meyer, Huddleson, Lisbonne, Renoux, Spink, Elberg, Stableforth, Alton, Shaw, Jones, Morgan [20;21;25;26;27].

XXI-ე საუკუნის დასაწყისისათვის ბრუცელოზი კვლავ რჩება პრობლემად ადამიანებისათვის [175]. ბრუცელა, როგორც ადამიანისათვის განსაკუთრებულად საშიში ბიოლოგიური აგენტი, შეიძლება ჩაითვალოს ბიოტერორიზმის იარაღად, ისევე როგორც სხვა ბაქტერიული ინფექციები: ციმბირის წყლული, შავი ჭირი [99] და ზოგიერთი სხვა. ბრუცელოზის აღმოფხვრის მიზნით მრავალი საერთაშორისო კონგრესი ჩატარდა. შექმნილია ერთობლივი კომისიები - სოფლის მეურნეობის და

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციების მიერ, რომლებიც ბრუცელოზთან ბრძოლას აწარმოებენ. მიუხედავად ამისა, 1990 წლისათვის მსოფლიოში აღინიშნებოდა ამ დაავადების 500 000-ზე მეტი რეგისტრირებულთა შემთხვევა [86;87; web 5].

აშშ-ს ბიოლოგიური იარაღის შემცირების პროგრამაში ბრუცელოზი წარმოდგენდა ამ პროგრამის მთავარ საკითხს [101;151]. 1950 წელს ამერიკელების მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ეს ბაქტერია არ იყო ადამიანებისათვის ლეტალური, ადვილი იყო მისი ბიომასის მიღება და არ იწვევდა არაკონტროლირებად ეპიდემიებს, რის გამოც მას “ჰუმანური იარაღი” უწოდეს. ამის გარდა, ეს მიკრობი ძლიერ მგრძნობიარეა მზის სხივების მიმართ და ადვილია მისი ლიკვიდირება. პრობლემას წარმოადგენდა ამ მიკრობის ვირულენტობა, რადგან რამოდენიმე თვეში ის უვნებელი ხდებოდა [web.5; web. 16]. დაავადება – ბრუცელოზი გამოწვეულია ბრუცელას გვარის მიკროორგანიზმებით და ვლინდება მწვავე ან ქრონიკული ინფექცია, როგორცადამიანებში, ცხოველებში, ასევე ფრინველებში და დიდ როლს თამაშობს გარემოს დაბინძურებაში. ინფექციის რეზერვუარს წარმოადგენენ ძირითადად შინაური და გარეული ცხოველები: თხა, ცხვარი, ძროხა, ღორი, ძაღლი, ქათამი და ასევე ჩრდილოეთის ირმები, ბიზონები, კურდღელი, დელფინი, ვეშაპი. ადამიანი ინფიცირდება ცხოველთან უშუალო კონტაქტით [32;43;44;173].

ბრუცელოზი წარმოადგენს მსოფლიო პრობლემას ჯანდაცვისა და ვეტერინარებისათვის. მისი მნიშვნელობა გამოიხატება ინფექციის პირდაპირი და არაპირდაპირი გზით გადატანაში დაინფიცირებული ცხოველიდან ადამიანზე, რომელიც ვლინდება დაავადების გამწვავებით, ინვალიდობით და შრომის უნარიანობის დაკარგვით [42;50;62].

1.3. ბრუცელოზის გამომწვევის ტაქსონომიური მდგომარეობა

ბრუცელოზის გამომწვევი 1886წელს პირველმა David Bruce-მა აღმოაჩინა მალტის ცხელებით დაღუპული ჯარისკაცის ელენთის პულპის პრეპარატში. 1887 წელს, ამავე მეცნიერმა ძროხის ხორცის ბულიონში მიიღო ამ ბაქტერიის კოკობაცილის (ზომით 0,2_0.4 მკმ) კულტურა. რადგან ეს აღმოჩენა მოხდა კუნძულ მალტაზე, Bruce-მა მიკრობს *Micrococcus melitensis* უწოდა. ბრუცელოზი ჩამოყალიბდა როგორც ინფექციური დაავადება, თავისი სპეციფიკური გამომწვევით, გარკვეული კლინიკური სურათითა და სადიაგნოსტიკო მეთოდებით.

ეპიზოოტური აბორტის შემთხვევების დროს, დანიაში 1897 წელს Bang-მა და Stribold-მა ძროხის სანაყოფე სითხიდან გამოჰყვეს ბრუცელოზის გამომწვევის მეორე სახეობა - *Bacterium abortus bovis*, ხოლო დაავადებას _ ბანგის დაავადება უწოდეს. 1909 წელს იაპონელმა მეცნიერმა გუტირამ და შემდგომში J.Trau-მ 1914 წელს ამერიკაში, ლორებში აღმოაჩინა ბრუცელების მესამე სახეობა - *Bacterium abortus suis*.

1916-18 წლებში A.Evans-მა *Micrococcus melitensis* და *Bacterium abortus bovis* შედარებითი შესწავლით დაადგინა, რომ ეს მიკრობები თითქმის არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. 1920 წელს Meyer და Show-ს წინადადებით ეს მიკრობები გააერთიანეს ერთ გვარში და აღმომჩენის პატივსაცემად - *Brucella* უწოდეს, დაავადებას კი – ბრუცელოზი [15;34].

1929 წელს, Huddleson-მა ამავე გვარს მიაკუთვნა *Bacterium abortus suis* და მისი წინადადებით ბრუცელას გვარი დაყოფილ იქნა 3 სახეობად: *Brucella melitensis* (*Micrococcus melitensis*), *Brucella abortus* (*Bacterium abortus bovis*), *Brucella suis* (*Bacterium abortus suis*) [145;161].

ბრუცელოზის აღმძვრელებს წარმოადგენენ ბრუცელას გვარის ბაქტერიების სხვადასხვა სახეობები. თავის მხრივ, ბრუცელას გვარი წარმოადგენს კომპაქტურ,

განცალკევებულ გენეტიკურ ჯგუფს [107;108]. თუმცა, ბოლო დროის გამოკვლევებმა რნმ და დნმ-ს ჰიბრიდიზაციის მეშვეობით აჩვენა, რომ არსებობს ბრუცელას გვარის გენეტიკური ნათესაობა *Agrobacterium*, *Phyllobacterium*, *Rhizobium* -თან და *Escherichia coli* 12 -თან [158], რის საფუძველზეც დადგინდა მათი ნათესაური კავშირი რიბოსომული რნმ-ის IV სუპერ ოჯახთან. თუმცა, არავითარი გენეტიკური ნათესაობა არ აღმოჩნდა ისეთ ბაქტერიებთან, როგორიცაა *Francisella tularensis* ან *Bordetella bronchiseptica*, რომლებიც ადრე *Brucella*-ს გვარის წარმომადგენლებად ითვლებოდნენ [158]. მე-20 საუკუნის 50-70 წლებიდან ბრუცელას გვარს დაემატა კიდევ სამი სახეობა: *Brucella ovis* (1953წ), რომელიც პათოგენურია ცხვრებისათვის, *Brucella neotomae* (1957წ) - პათოგენური უდაბნოს ხის ვირთვეებისათვის, და *Brucella canis* (1966წ) - პათოგენური ძაღლებისათვის [34].

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციისა და ბერჯის საკლასიფიკაციო ცნობარის მე-8 და მე-9 გამოცემებში [17;85] აღნიშნულია ბრუცელას 6 სახეობა, რომელიც 18 ბიოტიპს მოიცავს, მათ შორის: *Brucella melitensis*, რომელსაც გააჩნია ერთი კლასიკური და ორი განსხვავებული ბიოტიპი, *Brucella abortus* - ერთი ძირითადი და რვა ატიპური ბიოტიპი, *Brucella suis* - ერთი კლასიკური და სამი ატიპური ბიოტიპი, *Brucella neotomae*, *Brucella ovis* და *Brucella canis* - ბერჯის ბაქტერიების საკლასიფიკაციო ცნობარის მე-8 გამოცემის მიხედვით განეკუთვნებიან გაურკვეველ სისტემატიკურ ჯგუფს. ბერჯის მე-9 გამოცემაში ბრუცელას გვარი მოთავსებულია მე-4 ჯგუფში, რომელშიც გაერთიანებულია გრამუარყოფითი, აერობული და მიკროაეროფილური ჩხირები და კოკები.

თანამედროვე მონაცემებით *Brucella melitensis* -ის ტაქსონომიის შესწავლის შემდეგ დადგინდა, რომ იგი მიეკუთვნება: ჯგუფს-Proteobacteria, კლასი - *Alphaproteobacteria*, რიგი - *Rhizobiales*, ოჯახი - *Brucellaceae*, გვარი - *Brucella*, სახეობა - *melitensis* [17;85;web 17].

პროკარიოტების სისტემატიკის საერთაშორისო კომიტეტის ბრუცელას ტაქსონომიის ქვეკომიტეტის (ICSB) სხდომაზე, რომელიც ჩატარდა სტოკჰოლმში 1958წ-ს, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის ბრუცელოზის ექსპერტთა რეკომენდაციის საფუძველზე დასახულ იქნა სანომენკლატურო-სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების ძირითადი ამოცანები [103]. 1962 წელს მონრეალში ჩატარებულ პროკარიოტების სისტემატიკის საერთაშორისო კომიტეტის სხდომაზე დამტკიცდა ბრუცელების სამი სახეობის ძირითადი დახასიათება (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*).

1956 წელს Buddle-ს მიერ ცხვრებიდან გამოყოფილი ბრუცელები 1970 წელს დამტკიცდა მეხიკოს სხდომაზე როგორც ახალი სახეობა - *Brucella ovis*. 1957 წელს Stoenner და Lackman-მა გამოჰყვეს ბრუცელას ახალი სახეობა *Brucella neotomae*, რომლის ნიშან-თვისებები განიხილეს და დაამტკიცეს 1966 წელს მოსკოვში ჩატარებულ სხდომაზე [97] .

Carmichael და Bruner-მა ძაღლებიდან გამოყვეს *Brucella canis* 1968 წელს, ხოლო ამ სახეობის სტატუსი დამტკიცდა მიუნხენში 1978 წელს [100]. Corbel და Brinley-Morgan-მა 1975წ. წარმოადგინეს ბრუცელას გვარის ახალი სახეობებისა და ბიოტიპების აღწერისათვის მინიმალური სტანდარტები [111].

1990-იანი წლებიდან ბრუცელები გამოიყოფოდა სხვადასხვა სახის ზღვის ცხოველებიდან [102;104;125;130;147].

2007 წლისათვის აღწერეს ბრუცელას ახალი სახეობები, რომლებიც გამოყოფილი იქნა ვეშაპისებრი ძუძუმწოვრებიდან და სელაპებიდან. თავდაპირველად ამ მიკრობებს უწოდეს - *Brucella maris* [92;129;152], რომელიც დაჰყვეს ორ სახეობად: *Brucella cetaceae* და *Brucella pinnipediae*.

შემდგომში ეთიმოლოგიის კორექტირებით *Brucella cetaceae*-ს ეწოდა – *Brucella ceti*, ხოლო *Brucella pinnipediae*– კი *Brucella pinnipedialis* [103;104;129].

2008 წლისათვის გამოყოფილ იქნა ზღვის ძუძუმწოვრებიდან ბრუცელას მე-9 სახეობა - *Brucella microti* [152;190].

2010 წელს, აღმოჩენილ იქნა ბრუცელას მე-10 სახეობა *Brucella inopinata* [191], რომელიც გამოყოფილია ბრუცელოზით დაავადებული პაციენტების სარძევე ჯირკვლებიდან და ასევე ავსტრალიური მღრღნელებიდან [199].

ამრიგად, დღეისათვის ცნობილია ბრუცელას გვარის ათი სახეობა: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella ovis*, *Brucella neotomae*, *Brucella canis*, *Brucella ceti*, *Brucella pinnipedialis*, *Brucella microti*, *Brucella inopinata*.

1.4. ბრუცელების მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური თვისებები

ბრუცელები წვრილი გრამუარყოფითი კოკობაცილებია. კოკური ფორმის ზომებია 0,5-0,7მკმ, ჩხირისებრის _ 0,6-1,5 მკმ. მიკრობული უჯრედი უძრავია, სპორას არ წარმოქმნის. ამ ბაქტერიებისათვის დამახასიათებელია ცვალებადობა, S – ფორმები გადადიან R და რიგ შემთხვევებში L – ფორმაში. ბრუცელები მიეკუთვნება აერობებს, მხოლოდ *B.abortus* - თვის დამახასიათებელია მიკროაეროფილობა [112;113;114].

ბრუცელების პირველი გენერაციის ზრდა შეიმჩნევა 1-3 კვირის განმავლობაში, ლაბორატორიულ პირობებში კი 24-48 საათის შემდეგ იზრდებიან. ბრუცელების კოლონიები უფერულია, გლუვი, მარცვლოვანი ზედაპირით ან ამობურცული. ზოგიერთი კულტურა, განსაკუთრებით პირველადი გამოყოფისას საჭიროებს ნახშირორჟანგის შედარებით მაღალი კოცენტრაციას. *B. melitensis* და *B. suis* იზრდებიან აერობულ პირობებში და არ საჭიროებენ CO₂, ხოლო *B. abortus* - კარგად იზრდება ნაკლები ჟანგბადის და მომატებული ნახშირორჟანგის პირობებში. *B. melitensis* აქვს უნარი აღადგინოს ფუქსინი, თიონინი, პირონინი და ამიტომ კარგად იზრდება ამ საღებავების შემცველ საკვებ ნიადაგებზე.

B. abortus - რედუცირებს მხოლოდ ფუქსინს და თიონინს; *B. suis*-კი – მხოლოდ თიონინს. ეს ბაქტერიები წარმოადგენენ ჰეტეროტროფებს, მაგრამ მეტ საჭიროებას იჩენენ საკვები ნიადაგების მიმართ. მათი კულტივირების ოპტიმალური ტემპერატურაა 37°C, pH 7,2-7,4. ბრუცელები გამოიმუშავენენ ურეაზას და ახდენენ ნიტრატების კატალიზს ნიტრიტებად, არ ახდენენ ნახშირწყლებიდან მჟავის და ინდოლის წარმოქმნას, არ შლიან ჟელატინს და კონცენტრირებულ შრატს, არ ახდენენ ერთროციტების ლიზისს. აქვთ ლიპოპოლისაქარიდული გარსი, რომელის შედარებით ნაკლებ პიროგენულია, ვიდრე სხვა გრამუარყოფითი ბაქტერიების გარსი, აქვთ კარგი აგლუტინოგენური და აგლუტინობელური თვისებები. ბრუცელებს ახასიათებთ კარგად გამოხატული ანტიგენური თვისებები. მათში დადგენილია A და M სომატური ანტიგენების არსებობა.

ბრუცელების კულტივირებისთვის გამოიყენება ხორცპეპტონიანი და ღვიძლიანი საკვები არეები. მყარ საკვებ ნიადაგზე იზრდება წვრილი, გლუვი (Smooth) კოლონიები, 2-3მმ დიამეტრით, ბულიონში თავიდან შეიმჩნევა შემღვრევა, კულტურის დაძველებისას კი მოლურჯო-რუხი ფერის რგოლის წარმოქმნა. კოზლოვსკის მეთოდით ბრუცელები იღებება ხასხასა წითელი ფერით, გრამის წესით კი – ვარდისფრად. უჯრედის კედელი შედგება მრავალი მემბრანული შრისაგან.

ბრუცელას გვარის მიკროორგანიზმები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან უჯრედის კედლის აგებულებით და მეტაბოლიზმით. R ფორმების ანტიგენური სტრუქტურა არ შეიცავს S ენდოტოქსინს, ანტიგენურ დეტერმინანტს, რომელიც განსაზღვრავს დაავადების სპეციფიურობას. ტოქსინი ქიმიურად წარმოადგენს ალფა-2-მანოპირანოზას. ზოგიერთი ბრუცელას სახეობა (*melitensis*, *abortus*, *suis*) თავიდანვე არსებობს S – ფორმაში, მაგრამ არახელსაყრელ პირობებში ან პარაზიტიზმის დროს შეუძლიათ გადავიდნენ R ფორმაში. თუმცა, ხელსაყრელ პირობებში შესაძლებელია მოხდეს მათი რევერსია. *B. ovis* და *B. canis* მუდმივად არსებობენ R ფორმაში. არის შემთხვევები ძაღლებში, როდესაც დაავადება გამოწვეულია – *melitensis*, *abortus*, *suis*

სახეობით, მაშინ აღმძვრელი იმყოფება S ან R ფორმაში, თუმცა ძაღლები ითვლებიან არატიპიურ პატრონად. თუ აღმძვრელი *B. canis* -ია, მაშინ ის მხოლოდ R ფორმაშია [web.12].

ბრუცელას ვირულენტობის ძირითადი ფაქტორია S-LPS ლიპოპოლისაქარიდი, რომელიც შეიცავს A და M ანტიგენებს გვერდითი O ჯაჭვი ბევრი სხვა გრამუარყოფითი ჩხირის მსგავსია და იწვევს ჯვარედინ სეროლოგიურ რეაქციას ისეთ პათოგენებთან, როგორცაა *Vibrio cholerae* 01 და *Yersinia enterocolitica* 09 [210]. ადამიანის ნორმალური სისხლის ბაქტერიციდული აქტივობა ბრუცელას მიმართ შეზღუდულია. პათოგენს უნარი აქვს გადარჩეს და გამრავლდეს ფაგოციტურ უჯრედში, ამ პროცესის მექანიზმი ჯერჯერობით ამოუცნობია. შესაძლოა, ეს განპირობებული იყოს ადენინის და გუანინის მონოფოსფატის პროდუქციით, რომელიც ახდენს ფაგოციტის მიელოპეროქსიდული სისტემისა და Cu-Zn სუპეროქსიდდისმუტაზას სუპრესიას. ნეიტროფილურ ფაგოციტოზისადმი რეზისტენტული ბრუცელა განიცდის ჰემატოგენურ დისემინაციას რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში. მონონუკლეურ ფაგოციტში (მონოციტში) ბრუცელა საწყის ეტაპზე კვლავ მრავლდება, რასაც ხელს უწყობს პათოგენის ხსნადი პროდუქტების უნარი, ხელი შეუშალოს ფაგოსომისა და ლიზოსომის შერწყმას. ასეთი მექანიზმი განაპირობებს პათოგენის უჯრედშიდა პერსისტენციას. ვირულენტური ბრუცელას არსებითი ელიმინაცია საბოლოოდ ხორციელდება Th1 ტიპის უჯრედული იმუნიტეტით განპირობებული მაკროფაგების აქტივაციით. იმუნიტეტის აქტივაცია ხორციელდება ინტერლეიკინ 12 განპირობებული გამა ინტერფერონის წარმოქმნით. გარკვეულ როლს თამაშობს სიმსინის ნეკროზის ალფა ფაქტორით (TNF) გააქტივებული ციტოტოქსიური ლიმფოციტები, რომელიც პათოგენის ნაწილობრივ ელიმინაციას განაპირობებს. შემდგომი ჰემატოგენური გავრცელება იწვევს ბრუცელას ქრონიკული ლოკალიზებული ინფექციის ჩამოყალიბებას თითქმის ყველა ქსოვილში. ქრონიკული ანთებითი პასუხი

ლოკალურად შესაძლოა გამოვლინდეს როგორც გრანულომატოზური პროცესით, ასევე აბცესის ფორმირებით [7].

ლიტერატურის მონაცემებით ბრუცელების გამძლეობა გარემოში არაერთგვაროვანია. ზ.ა. კურჩენკოს (1934) ცდებში, ნიადაგის ზედაპირზე ბრუცელას მიკრობები სიცოცხლისუნარიანობას ინარჩუნებენ 40 დღის განმავლობაში, მის სიღრმეში (5-8სმ) – 60 დღე, ნაკელიან ნიადაგში 100 დღემდე. პ.ა. ვერშილოვა და ა.ა. გოლუბევა [20;23] აღნიშნავენ, რომ ნიადაგში ზაფხულობით ბრუცელები ძლებენ 3 თვემდე, ზამთარში კი 4,5 თვემდე, ნაკელში 50-67°C-ზე სიცოცხლისუნარიანობას ინარჩუნებენ 40 დღის განმავლობაში. წყალში ძლებენ 45-90-დან 150 დღემდე [30], სხვა ავტორების მონაცემებით – 10-დან 273 დღემდე, კარაქში 10-142 დღე, ყველში 25 დღიდან 1 წლამდე, ყველ „ბრინჯაში“ 45 დღემდე, მყავე რძეში 2-30 დღე, კეფირში 11 დღემდე, გაყინულ ხორცში – 320 დღეზე მეტი, მარილიან კარაქში 30-113 დღე, შალში 14-90 დღე, ბატკნის ტყავში – 2 თვემდე [23].

ბრუცელებზე მზის სხივების პირდაპირი ზემოქმედება დამლუპველად მოქმედებს რამდენიმე წუთიდან 3-4 საათამდე, ეს მიკრობები 60°C-მდე შეთბობით კვდებიან 30-40 წუთში, 80°C-ზე - 5 წუთში, ადულებისას კი მომენტალურად [61;96].

ბრუცელები მგრძობიარე არიან სხვადასხვა სადეზინფექციო ნივთიერებების მიმართ: 2% ფენოლის ხსნარი, 1% კრეოლინი, 0,5% ლიზოლი, 1-2% ფორმალინი, 0,01% ქლორამინი, 1% NaOH და 8% NaCl-ის ხსნარების ნარევი ბრუცელებს ანადგურებს რამოდენიმე წუთის განმავლობაში [29].

1.5. ინფექციური პროცესის თავისებურებები

ბრუცელოზის აღმძვრელი შესაძლებელია შეიჭრას ორგანიზმში სხვადასხვა გზებით: რესპირატორული და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გავლით, ასევე დაუზიანებელი

კანიდან. დადგენილია, რომ ბრუცელები პროდუცირებენ ფერმენტ ჰიალურონიდაზას და ნეირამინიდაზას, რომლებიც არღვევენ ეპითელური უჯრედის მუკოპოლისაქარიდულ შრეს და ეხმარებიან მათ ლორწოვან გარსში ან კანის ბარიერის შეღწევაში. ეპითელური ბარიერის შემდეგ, აღმძვრელი აღწევს სისხლში ან ლიმფაში, შემდეგ კი ხვდება ლიმფურ ჯირკვლებში [39]. ორგანიზმში შეჭრიდან პირველივე საათებში აღმძვრელი ფაგოციტირდება მაკროფაგებით და ნეიტროფილებით. ბრუცელებს გააჩნიათ საინტერესო თავისებურება: მათ შეუძლიათ არა მარტო შეეწინააღმდეგონ ფაგოციტების ბაქტერიოციდულ სისტემას, არამედ დიდი ხნის მანძილზე დარჩნენ ფაგოციტის შიგნით, რაც ბოლოს მათ დაშლას განაპირობებს. უფრო მეტიც, აღმძვრელი “მიიჩქარის” რაც შეიძლება სწრაფად იქნას დაჭერილი ფაგოციტების მიერ და დაიმალოს მისი მემბრანის ქვეშ, რადგან ბაქტერიოციდული ფერმენტები და რძის ცილები (ლიზოციმი, კომპლემენტი) ძლიერ დამლუპველია ბრუცელების მიკრობული უჯრედისათვის. ფაგოციტის შიგნით ყოფნის დროს, ბრუცელები ამ უჯრედების მემბრანების საშუალებით დაცულია ანტიბიოტიკებისაგან და სხვა პრეპარატებისაგან, რომლებსაც იყენებენ ბრუცელოზის მკურნალობის დროს. სწორედ ამიტომ, ბრუცელოზის განკურნება ძალიან რთულია, რადგან სამკურნალო პრეპარატები ცუდად მოქმედებენ უჯრედულ მემბრანაზე.

ბრუცელოზის კლინიკური მიმდინარეობისას შეინჩნევა პათანატომიური ცვლილებები. ამ დროს ზიანდება საშვილოსნო, სარძევე, სათესლე და ლიმფური ჯირკვლები, ღვიძლი, სახსრები და ელენთა [33]. ნაყოფზე შეიმჩნევა ლორწოვანი და ფიფქისებური ნადები კუჭის ზედაპირზე და სეროზულ უბნებზე, წერტილოვანი და ხაზოვანი სისხლჩაქცევები კუჭის ლორწოვან გარსზე, ნაწლავებზე და ღვიძლზე. სანაყოფე გარსი და პლაცენტა გადიდებულია, რომელიც დაფარულია ფიბრინოზული ან ჩირქოვანი ნადებით. ჰისტოლოგიური ანალიზის შედეგად აღინიშნება ქორიონის ბუსუსების ნეკროზი და პოლიმორფოუჯრედული ინფილტრატის ანთება საშვილოსნოს კარუნკულაში. საშვილოსნოს ლორწოვან

გარსსა და ქორიონს შორის შეიმჩნევა ეკსუდატი და გრანულოვანი ქსოვილის გადიდება [19;28;61].

ბრუცელოზის გადაცემის ძირითადი გზებია: ალიმენტური (15%), კონტაქტური (8%), უშუალო კონტაქტი ინფექციის წყაროსთან (49%), დაბინძურებული გარემოდან (18%- წყალი, ნიადაგი, მტვერი) ადამიანის ორგანიზმში გამომწვევის შეჭრა ხდება კანისა და ლორწოვანი გარსებიდან [6]. გადაცემის ყველაზე მასობრივი გზაა ალიმენტური, რომელიც გულისხმობს დაავადების გავრცელებას საკვები პროდუქტებიდან – რძე, ყველი, კარაქი, ხორცი, კონტამინირებული წყალი. იმ ადგილებში, სადაც მეცხოველეობის დარგებიდან უპირატესად ან ფართოდ ეწევიან მეცხვარეობას, კერძოდ ამიერკავკასიის და შუა აზიის რესპუბლიკებში, ჩრდილო კავკასიაში, სამხრეთ ყაზახეთში, ვოლგისპირეთში და სამხრეთ ურალზე დაავადებას უმთავრესად იწვევს *Brucella melitensis*-ის გარკვეული ბიოტიპი. შესაძლებელია დაავადების გავრცელება ინფიცირებული აეროზოლის ინჰალაციით (ასპირაციული), დოლის დროს გამოყოფილი სანაყოფე სითხიდან, შარდიდან. ბრუცელოზის ინფექციის კონტაქტური გზით გადაცემა აღინიშნება ბრუცელოზის ენდემურ კერებში. ასპირაციული გზით დაავადების გადაცემა შეიძლება გამონაყოფების ინფიცირებული ნაწილაკების – მტვერის და ბაქტერიების აეროზოლის (ლაბორატორიაში) მოხვედრით ცხვირისა და თვალის ლორწოვანში. აღნიშნავენ დაიფიცირების ტრანსმისიულ გზასაც – იქსოიდური ტკიპების და კოლოების მეშვეობით [5]. უფრო ჩრდილოეთით, ჩრდილოეთ განედის 50⁰ –ს ზემოთ განლაგებულ ადგილებში, დსთ-ს ჩრდილო რეგიონებში, უკრაინაში, ყაზახეთში, ბელორუსიასა და ბალტიისპირა ქვეყნებში, სადაც მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვია გავრცელებული - მთავარი გამომწვევია *Brucella abortus* [1]. ეს დაავადება აღინიშნება ხმელთაშუაზღვის ქვეყნებში (პორტუგალია, ესპანეთი, საფრანგეთი, იტალია, საბერძნეთი, თურქეთი, სამხრეთ აფრიკა), ჩრდილოეთ და ცენტრალურ ამერიკაში,

აღმოსავლეთ ევროპაში, აზიაში, აფრიკაში, კარიბის ზღვის აუზსა და ახლო აღმოსავლეთში.

ბრუცელოზის გეოგრაფიული გავრცელების სრული აღწერა შეუძლებელია, ვინაიდან სისტემატური ხასიათის კვლევა-ძიებას ამ დაავადების შესახებ მხოლოდ ზოგიერთ ქვეყანაში აწარმოებენ [168;169]. ბოლო წლებში შეიმჩნევა ბრუცელოზით დაავადებულთა რიცხვის მატება, როგორც საქართველოში, ასევე მთელს მსოფლიოში. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) ბრუცელოზის კვლევის ექსპერტთა კომიტეტის მონაცემებით [169], ეს დაავადება გავრცელებულია აშშ-ში, კანადაში, ავსტრალიაში, იტალიაში, ესპანეთში და სხვა ქვეყნებში. რაც შეეხება განვითარებად ქვეყნებს, ამ დაავადების ეპიზოოტიებზე საკმარისი კონტროლის არ არსებობის გამო მონაცემები არ მოიპოვება.

ბოლო 50 წლის განმავლობაში საქართველოში რეგისტრირებულია 20 000-ზე მეტი ბრუცელოზით დაავადებულთა რიცხვი [6]. საქართველოში ძირითადად ბრუცელოზის ორი ფორმა ვლინდება: ცხვარისა და თხის (ეპიდემიური ფორმა) და ბანგის დაავადება (სპორადული ფორმა), თავიანთი გამომწვევებით: *Brucella melitensis* ბიოტიპი III და *Brucella abortus* ბიოტიპი I. მათ სხვადასხვა ეპიდემიური პროცესი ახასიათებთ. ეს გარემოება ძირითადად განპირობებული იყო დაავადების გამომწვევების ეკოლოგიური პირობებისადმი გარკვეული მომთხოვნელობით, ვირულენტობით და ინფექციის წყაროს განსხვავებული სახეობებით, ადამიანის ორგანიზმის მიერ დაავადების ამ ფორმების სხვადასხვანაირი ამთვისებლობით. დაავადების გავრცელებაში დიდი ადგილი უკავია ცხოველთა მიგრაციას, როგორც ერთი ქვეყნის ფარგლებში, ისე სხვადასხვა გეოგრაფიულ ზონაში.

საქართველოში ბრუცელოზის შემთხვევათა უმეტესობა (96,7%) რეგისტრირდება აღმოსავლეთ რეგიონებში, უმეტესად კახეთსა და მთა-თუშეთში [6]: საგარეჯოს, გურჯაანის, თელავის, ახმეტის, ყვარელის, ლაგოდეხის, წითელწყაროს, სიღნაღის

რაიონებში. შედარებით ნაკლებადაა გავრცელებული მესხეთში, ჯავახეთსა და ქვემო ქართლში (გარდაბნის, მარნეულისა და ბოლნისის რაიონებში). კიდევ უფრო ნაკლები რაოდენობით აღირიცხება ხევში, მთიულეთში, ფშავში, ხევსურეთში, თრიალეთზე. დაავადება ძირითადად ვრცელდება იმ რეგიონებში, სადაც მისდევენ მეცხოველეობას, კერძოდ მეცხვარეობას. დასავლეთ საქართველოში ბრუცელოზი იშვიათად გვხვდება. აღმოსავლეთ საქართველოში ძირითადად გავრცელებულია *Brucella melitensis*-ით გამოწვეული ცხვარის და თხის ბრუცელოზი, დასავლეთ საქართველოში კი *Brucella abortus*-ით გამოწვეული სპორადული შემთხვევები – ბანგის დაავადება [6].

ბრუცელოზის გავრცელებაში ადამიანს ეპიდემიოლოგიური მნიშვნელობა არ აქვს. ბრუცელოზი ადამიანიდან ადამიანს არ გადაეცემა. სექსუალური ტრანსმისია, მშობიარობისას ან დედის რძით ინფექციის გადაცემა არ არის დოკუმენტირებული. თუმცა, არსებობს ზოგიერთი ავტორის მოსაზრება, რომ იშვიათ შემთხვევაში შესაძლებელია ინფექციის გადაცემა დედის რძით და სექსუალური კონტაქტით [NCDC]. აღსანიშნავია, რომ ამ შემთხვევებში დაავადების განკურნება შესაძლებელია 3 დღეში. ასევე დაავადების გადაცემა ადამიანზე შესაძლებელია ქსოვილის ტრანსპლანტაციის გზით [web.18]. ინფექციის გადაცემა შეიძლება მოხდეს სისხლის გადასხმით, ძვლის ტვინის გადანერგვით. ბრუცელოზით შეიძლება დაავადდეს ყველა ასაკის, მაგრამ უფრო ხშირად ავადდებიან 20-50 წლის ადამიანები. რაც აიხსნება იმით, რომ ამ წლოვანების პირებს თავიანთი პროფესიისა და ცხოვრების პირობების მიხედვით, სხვა ასაკის წარმომადგენლებთან შედარებით, უფრო მეტად უხდებათ კონტაქტი ბრუცელოზის წყაროებთან. დაავადებულებებში სჭარბობს 20-40 წლის მამაკაცები (86%)- რაც აიხსნება მათი მეტად დასაქმებით მეცხოველეობაში [6]. ეპიზოოტური და ეკონომიური თვალსაზრისით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მსხვილფეხა რქოსან საქონელს, ღორებისა და ჩრდილოეთის ირმების ბრუცელოზით დაავადებას, ხოლო ეპიდემიოლოგიურად დიდ საშიშროებას წარმოადგენს

ცხვრებისა და თხების ბრუცელოზი, რომელიც 90% შემთხვევაში ადამიანების ავადობის მიზეზი ხდება. დაავადების მაღალ რისკს წარმოადგენენ ის პირები, რომლებიც მუშაობენ ინფიცირებულ ცხოველებთან, ხორცპროდუქტების წარმოებაში, ასევე ვეტერინარები. ბრუცელოზის ძირითად აღმძვრელს წარმოადგენენ: *Brucella melitensis*, *Brucella abortus* და *Brucella suis*.

საქართველოში ბრუცელოზით დაავადებული ადამიანების აღრიცხვა ხდებოდა 1949 წლიდან, ცალკეულ წლებში აღინიშნებოდა დაავადების მატება (1970-1979, 1980-1989 წელიწადში საშუალოდ 300 შემთხვევა), ხოლო ზოგჯერ, კლება (1960-1969 -წელიწადში საშუალოდ 120 შემთხვევა); 1989-2007-ში დაფიქსირდა წელიწადში საშუალოდ 130 შემთხვევა, ანუ 100000 კაცზე მოდიოდა 2,6 შემთხვევა [5].

ბრუცელოზი ხასიათდება ციებ-ცხელებით, თავის ტკივილით, ტკივილით სხეულის სხვადასხვა უბნებზე, მოთენთილობით, მადის დაკარგვით და დასუსტებით. ხანდახან დაავადება შესაძლებელია გადავიდეს ქრონიკულ ფორმაში, რომლის დროსაც პერიოდულად ხდება რეციდივები. ეს დაავადება გავრცელებულია პრაქტიკულად მთელ მსოფლიოში [46;50;56]. დაავადება ბრუცელოზი ცნობილია სხვადასხვა სახელწოდებით: მალტის ცხელება, ხმელთაშუაზღვის ცხელება, უნდულირებული ცხელება, ბანგის დაავადება, ბრუსის სეპტიცემია.

აღსანიშნავია, რომ ადამიანის დაავადებისათვის საკმარისია *Brucella melitensis*-ით დასნებოვნება მხოლოდ 5-10 მიკრობული უჯრედით, ხოლო – *Brucella abortus*-ის შემთხვევაში კი, 500-800 მიკრობული უჯრედი. ბრუცელოზის ენდემურ კერებში არაიშვიათია სუპერინფექციები და რეინფექციები იმის გამო, რომ ამ დაავადების დროს და მისგან განკურნების შემდეგ მყარი იმუნიტეტის შემუშავება არ ხდება. დაავადება მიმდინარეობს ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში, ქრონიკულად, რომლის დროსაც ზიანდება გულსისხლძარღვოვანი, ნერვული და ძვალ-ხრტილოვანი სისტემები. ვლინდება, როგორც პოლიმორფული კლინიკური

სურათი, რის გამოც ზოგჯერ შეცდომით დიაგნოსტირდება როგორც ტიფი, ტუბერკულოზი, სტრეპტოკოკური ინფექცია და სხვა [31;66]. რიგ შემთხვევაში ბრუცელოზით დაავადება ადამიანებში იწვევს დროებით შრომის უნარის დაკარგვას და ინვალიდობას. ცხოველებში ბრუცელოზი მიმდინარეობს უსიმპტომოდ. ეს დაავადება იწვევს აბორტებს, ნაადრევ მშობიარობას, ლაქტაციის შემცირებას, სტერილობას. სხვადასხვა სახის ბრუცელებისადმი ადამიანი იჩენს სხვადასხვა მგრძობელობას. *Brucella melitensis* *Brucella abortus*-ზე გაცილებით უფრო ვირულენტურია. ამიტომ, ის იწვევს შედარებით მძიმე კლინიკურ სურათს, მძიმე ფორმას, მეორე კი – სუსტად გამოხატულ, ე.წ. სუბკლინიკურ მოვლენებს, მსუბუქ ფორმას, ბანგის დაავადებას, რომელიც პირველის ლატენტურად მიმდინარე, ან რეციდივში შესული პერიოდის მსგავსად მიმდინარეობს. ამასთან ერთად, ადამიანის დაავადების სიმძიმე დამოკიდებულია მიღებული ინფექციური მასალის კონცენტრაციაზე, ორგანიზმის ინდივიდუალურ თავისებურებებზე, მისი მგრძობელობის ხარისხსა და ალერგიულობაზე. ფარული ანუ ლატენტური პერიოდი გრძელდება 5-დან 50 დღემდე, ხშირად 2-3 კვირა. დაავადების პერიოდის მესამე მესამედში აღინიშნება პროდრომული მოვლენები ზოგადი სისუსტით, სახსრების გარდამავალი ხასიათის ტკივილით, ზოგჯერ სადამოობით მცირედ ტემპერატურის აწევით სუბფებრილურ დონემდე. შემდეგ თანდათან ვითარდება დამახასიათებელი კლინიკური სიმპტომები. ეს დაავადება პერიოდული გამწვავებით ხასიათდება. რემისიების პერიოდში კლინიკური ნიშნები თანდათან ქრება [5].

გამოყოფენ ბრუცელოზის 5 კლინიკურ ფორმას [50]:

1. პირველადი ლატენტური;
2. მწვავე სეპტიკური;
3. პირველადი ქრონიკული მეტასტაზური;
4. მეორადი ქრონიკული მეტასტაზური;

5. მეორადი ლატენტური.

პირველადი ლატენტური ფორმა მიმდინარეობს უსიმპტომოდ, მაგრამ

რეზისტენტობის შესუსტებასთან ერთად, შესაძლებელია ტრანსფორმირდეს მწვავე სეპტიკურ ან პირველად ქრონიკულ ფორმაში.

მწვავე სეპტიკური ფორმა ხასიათდება ციებ-ცხელებით (ტემპერატურა 39-40°C და ზევით) ინტოქსიკაციის ნიშნების გამოვლენის გარეშე, რაც პაციენტის დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობით გამოიხატება. ხასიათდება გენერალიზებული ლიმფადენოპათიით, ღვიძლის და ელენთის გადიდებით. ამ ფორმით დაავადებულებში ძირითადი ცვლილება (მეტასტაზების წარმოქმნა) არ შეიმჩნევა. ციებ-ცხელება გრძელდება 3-4 კვირის განმავლობაში.

კლინიკურად, პირველადი და მეორადი ქრონიკული ფორმები პრაქტიკულად არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან (პირველად ქრონიკულ ანამნეზში არ შედის მწვავე სეპტიკური ფორმა) და ორივე შემთხვევა ხასიათდება ინტოქსიკაციის ერთნაირი სიმპტომებით (სუბფებრილიტეტი, დასუსტება და სხვა), რომლის ფონზეც ვლინდება მეტასტაზები. ამ დროს აღინიშნება გენერალიზებული ლიმფადენოპათია, ღვიძლის და ელენთის გადიდება. დაავადებულთა შორის ხშირად შეიმჩნევა საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ფუნქციის, ნერვული და შარდ-სასქესო სისტემების დარღვევა. დაავადება იწვევს პოლიართრიტს, რომლის დროსაც ავადმყოფები უჩივიან სახსრებისა და კუნთების ტკივილს.

ბრუცელოზისთვის დამახასიათებელია საკროილეტი [29]. ქრონიკული ბრუცელოზის დროს ნერვული სისტემის დაზიანება იწვევს ნევრიტებს, პოლინევრიტებს და რადიკულიტს; იშვიათად შეიმჩნევა მიელიტი, ენცეფალიტი და მენინგიტი. მამაკაცებში იწვევს ორქიტებს, ეპიდდიმიტებს. ქალებში ხშირად ვითარდება სპონტანური აბორტები, შესაძლებელია განვითარდეს უნაყოფობა. იშვიათად ხდება თვალის დასნებოვნება (ირიტი, ქორიორეტინიტი, კერატიტი,

თვალის ნერვის ატროფია). აეროგენული დაავადებისას ვლინდება მდორედ მიმდინარე პნევმონია. ქრონიკული ბრუცელოზი მთავრდება მეორე ლატენტურ ფორმაში გადასვლით და შეიძლება მოხდეს რეციდივი [50].

გ.პ. რუდნევის მიხედვით ცნობილია ბრუცელოზის კლინიკის შემდეგი კლასიფიკაცია [56]:

1. მწვავე;
2. ქვემწვავე;
3. ქრონიკული;
4. რეზიდუალური (გადატანილი დაავადების შემდგომი პერიოდი).

ყველა სახის შინაური ცხოველებისათვის ბრუცელოზი მიმდინარეობს ხანგრძლივად, ქრონიკული ფორმით. ძალიან ხშირად, ცხოველთა უმრავლესობას ეს დაავადება აქვს უსიმპტომოდ. მხოლოდ დედლებში ვლინდება კლინიკური ნიშნები, კერძოდ აბორტი (20-50%). ძროხებში აბორტი შესაძლებელია მოხდეს მაკობის მე-6-8 თვეზე. აბორტამდე რამდენიმე დღით ადრე შეიმჩნევა ტუჩების შესიება და შეწითლება, საშვილოსნოს ლორწოვანი გარსის შეწითლება. შემდეგ ვლინდება ლორწოვანი გარსის ანთება და საშვილოსნოს დაჩირქება სუნის გარეშე. აბორტირებული ნაყოფი ყოველთვის მკვდარია.

ხარებში ბრუცელოზი იწვევს ორქიტებს – სათესლე ჯირკვლების შესიებას. დროთა განმავლობაში დაავადება ქრება და ჯირკვლები მკვრივი ხდება. ბრუცელოზის დროს, მსხვილფეხა რქოსან პირუტყვებში სასქესო ორგანოების გარდა, შესაძლებელია ძვალ-კუნთოვანი სისტემის შესიება, ტკივილი სახსრების არეში, ართრიტები, გიგრომა და ბურსიტი, ტენდოვაგინიტი, ასევე შესაძლებელია განვითარდეს აბსცესები და მასტიტები [43].

ცხვრებში და თხებში ბრუცელოზი იწვევს აბორტებს, რომელიც გაზაფხულის პერიოდში ფარაში მასიურ ხასიათს იღებს. აბორტის შემდეგ თხებში აღინიშნება

ენდომეტრიტები. ცხვრებში კი, ხშირია მკვდარი შობადობა ან სიცოცხლისუნარიანი ნაყოფის აბორტი.

ღორებშიც ბრუცელოზი იწვევს აბორტებს, რომელიც ვლინდება ორსულობის 8-12 კვირაში. ამის გამო, ხდება მკვდარი გოჭების დაბადება. მამრ ღორებში შეიმჩნევა ორქიტები, ხდება სათესლე ჯირკვლების გადიდება და შესიება (ქოქოსის კაკლის ან ბავშვის თავის ზომის). დაავადება იწვევს ასევე ართრიტებს, ტენდოვაგინიტებს, აბცესებს [205].

ცხენებში ბრუცელოზი მიმდინარეობს კლინიკური ნიშნების გარეშე. ძირითადად ამ ცხოველებს უჩნდებათ ჩირქოვან-ანთებითი პროცესები კისრისა და კეფის მიდამოებში. აბორტები ცხენებში არ შეიმჩნევა. ხშირად ვლინდება უნაყოფობა, რომელიც გამოწვეულია ენდომეტრიტით, სალპინგიტით, კისტოზოთ და საკვერცხეების ატროფიით [61].

ძაღლების ბრუცელოზით ინფიცირება ხდება ლორწოვანი გარსის საშუალებით, იქიდან ვრცელდება ლიმფურ კვანძებში და ელენთაში. ამ დროს ზიანდება საშვილოსნოს ღრუ, პლაცენტა და სათესლე ჯირკვლები. დედლებში იწვევს აბორტებს ან ინფიცირებული ლეკვების ნაადრევ მშობიარობას. მამრ ძაღლებში ვლინდება სათესლე ჯირკვლების ატროფია და ვითარდება უნაყოფობა. როგორც მდედრებში, ასევე მამრებში ბრუცელას მიკრობი შესაძლებელია მოხვდეს ხერხემალში, რამაც შეუძლია გამოიწვიოს ტკივილი ზურგის არეში, უკანა კიდურების შესუსტება და პარალიზება [web.15].

ბრუცელას სახეობები მგრძნობელობას ავლენენ ტეტრაციკლინების, ამინოგლიკოზიდების, ფტორქინოლონების, რიფამპინის, ქლორამფენიკოლის, კოტრიმოქსაზოლის მიმართ და ნაკლებად შეიმჩნევა რეზისტენტობის განვითარება. მიუხედავად ამისა, ბოლო წლებში ვრცელდება მონაცემები რიფამპინისა და

განსაკუთრებით, კლოტრიმოქსაზოლის მიმართ რეზისტენტული შტამების იდენტიფიკაციის შესახებ [7;84].

1.6. ბრუცელოზის პროფილაქტიკა

ბრუცელოზის ლიკვიდაცია და პროფილაქტიკური ღონისძიებები სოფლის მეურნეობის ცხოველებისათვის უნდა ეფუძნებოდეს ეპიზოოტოურ ანალიზს და დაკვირვებას, რომელიც საშუალებას იძლევა დროულად და ოპერატიულად გამოვლინდეს ბრუცელოზის კერები, ეფექტურად შეფასდეს ბრუცელოზის წინააღმდეგ ჩატარებული ღონისძიებები. ეპიზოოტოური ანალიზის საფუძველზე უნდა შემუშავდეს სამოქმედო გეგმა, რომელიც მოიცავს სპეციალურ ვეტერინარულ, ვეტერინარულ-სანიტარულ, ეპიდემიის საწინააღმდეგო და ორგანიზებულ საქმიანობას [19;28;33;61].

ადამიანის ბრუცელოზის, როგორც ზოონოზის, პროფილაქტიკის ყველაზე ეფექტური საშუალებაა მეცხოველეობის ფერმებში ბრუცელოზის წინააღმდეგ ეფექტური ბრძოლა, სასოფლო-სამეურნეო ცხოველებში ამ დაავადების ლიკვიდაცია. ამასთან ერთად აუცილებელია დაავადების ეპიდემიური პროცესების ძირითად ფაქტორებზე ზემოქმედების გაწევა. ცხოველთა ბრუცელოზის კერების სალიკვიდაციო ღონისძიებები პ. ზდროდოვსკის (1953) მიხედვით ძირითადად ორი მიმართულებით უნდა წარიმართოს: 1) არსებული ეპიზოოტოური კერების ლიკვიდაცია და ჯანსაღ მეურნეობებში მისი გავრცელების თავიდან აცილება და 2) დაავადებული ფარების, ნახირების, ჯოგების გაჯანსაღება, ჯანსაღი ცხოველებისაგან დაავადებულების იზოლაციით, დაავადებული ცხოველების ლიკვიდაცია ბუნებრივი ამორტიზაციის ან გეგმიური დაკვლის გზით [30]. ამას წინ უნდა უძღოდეს

ბრუცელოზის ეპიზოოტური კერების გამოვლინება, მათი პასპორტიზაცია მეცხოველეობის ყველა სისტემაში.

გამაჯანსაღებელი ღონისძიებები პირველ რიგში უნდა განხორციელდეს წვრილი რქოსანი პირუტყვის მეურნეობებში, რადგანაც ცხვარი და თხა წარმოადგენენ მოსახლეობისათვის უფრო მძიმედ მიმდინარე ბრუცელოზის წყაროს და ამ დაავადების ეპიდემიური გავრცელების მიზეზს.

ბრუცელოზის პროფილაქტიკისათვის ძალზედ მნიშვნელოვანია სამედიცინო და ვეტერინარული მუშაკების ერთობლივი მოქმედება. აუცილებელია ყველა დაავადებულის გამოვლენა და შეტყობინება ადმინისტრაციისათვის, ჯანდაცვის რაიონულ განყოფილებებისათვის და ვეტერინარულ მიმართულების კლინიკებში. ბრუცელოზთან ბრძოლის ძირითადი ღონისძიება მდგომარეობს შემდეგში: მეცხოველეობაში ბრუცელოზის გამოსავლენად რეკომენდებულია გეგმიური სისტემატიური გამოკვლევა ყველა იმ პირის, ვინც დაკავშირებულია ფერმასთან და ამ საქმიანობასთან; დაუშვებელია დაავადებული ცხოველების ერთი ადგილიდან მეორეზე გადაყვანა კარანტინის გავლისა და ხელახალი გამოკვლევის გარეშე; დაუშვებელია დაავადებული და ბრუცელოზზე გამოკვლევის გარეშე ცხოველების გაყიდვა.

ცხოველთა მომვლელები და ვეტერინარული მუშაკები, რომლებიც კავშირში არიან საქონელთან უნდა იყვნენ აღჭურვილი შესაბამისი სპეც-ტანსაცმლით, სპეციალური სადენზიფექციო ხსნარებით, საპნით, ხელსაბანით და პირსახოცით.

ბრუცელოზის პროფილაქტიკისათვის აუცილებელია რძის პროდუქტების კონტროლი, განსაკუთრებით ბრინჯის ტიპის ყველზე. იმ კერებში სადაც დაავადება არსებობს, უნდა ხდებოდეს რძის პასტერიზება და შემდეგში დასაშვებია მისი რეალიზაცია ან მისგან რძის პროდუქტების მომზადება.

ძალზედ მნიშვნელოვანია ბრუცელოზის ადრეული დიაგნოსტიკა და ავადმყოფის ჰოსპიტალიზაცია. პირველ რიგში უნდა მოხდეს ბრუცელოზის მწვავე ფორმით დაავადებული პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია. განყოფილებებში სადაც იმყოფებოდნენ ბრუცელოზით დაავადებულები აუცილებელია განხორციელდეს იმ ადგილის დეზინფექცია. ფართოდ იყენებენ სხვადასხვა სადეზინფექციო საშუალებებს, ისეთებს როგორცაა: ქლორიანი კირი, ჩამქრალი კირი, ლიზოლი, კრეოლინი, ქლორამინი, კარბოლის მჟავა, ფორმალინი, რივანოლი, ნატრიუმის ტუტე, კალიუმის ტუტე, 3%-იანი კაუსტიკური სოდა და სხვ [23;45;web.21].

დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობისას, როდესაც მაღალი ტემპერატურა არ აღენიშნება ავადმყოფს, მისი მოთავსება შესაძლებელია ამბულატორიაში, სადაც უნდა ჩატარდეს სპეციალური ინსტრუქტაჟი, მკურნალობა და პირადი ჰიგიენის დაცვა.

ეპიდემიოლოგიური საშიშროების შემთხვევებში უნდა ჩატარდეს აქტიური იმუნიზაცია ცოცხალი მშრალი ვაქცინით. ვაქცინა შეჰყავთ კანში 1მლ-ის მოცულობით [web.9].

სამხედრო ნაწილში ბრუცელოზის აღმოჩენის შემთხვევაში აუცილებელია მოხდეს:

- 1) ეპიდემიოლოგიური გამოკვლევა დაავადების წყაროს გამოსავლენად და ინფექციის გავრცელების გზის დადგენა;
- 2) ავადმყოფის იზოლაცია და სტაციონარულ მკურნალობაზე გადაყვანა;
- 3) იმ ადგილის დეზინფექცია, სადაც იმყოფებოდა ავადმყოფი;
- 4) დანარჩენი სამხედრო პირების გამოკვლევა, რომლების ამ ნაწილში იმყოფებოდნენ (რაიტისა და ბიურნეს რეაქცია) [web.6].

ისევე როგორც ადამიანებში, ცხოველებშიც ბრუცელოზზე გამოკვლევა ხდება კლინიკური, მიკრობიოლოგიური, სეროლოგიური და ალერგიული მეთოდებით. როგორც კი გამოვლინდება ბრუცელოზით დაავადებული პირუტყვი, მაშინვე სასწრაფოდ უნდა იყოს მიღებული პროფილაქტიკის ყველა ზომა (ცხოველის იზოლაცია, დაკვლა სპეციალურად გამოყოფილ ადგილას, მეურნეობის ტერიტორიაზე მისი ადგილსამყოფელის დაზინფექცია). ცხოველებში იყენებენ სპეციფიკურ პროფილაქტიკას ბრუცელოზის ვაქცინით [73]. მსხვილი და წვრილი რქოსანი პირუტყვის ვაქცინაცია აკრძალულია საჯიშე, სანაშენე მეურნეობებში, კერძო სექტორში. ავადმყოფ ცხოველთა ვაქცინაცია არ დაიშვება [23;46]. ბრუცელოზის პროფილაქტიკაში ეფექტურია ამ დაავადების საწინააღმდეგო აცრები, ე.ი. ვაქცინაცია. [20;105]. ვაქცინა, რომელიც შექმნილია სოფლის მეურნეობის ცხოველთათვის ადამიანისათვის პათოგენურია [web.10;web.17].

იმუნოპროფილაქტიკისათვის მაღალეფექტური და უსაფრთხო საშუალებები მიმართული იყო ერთის მხრივ შესუსტებული ვირულენტობის მქონე შტამების სელექციაზე, მეორეს მხრივ, ბრუცელების ინაქტივაციის მეთოდების დადგენაზე, რომლის დროსაც შენარჩუნებული იქნებოდა იმუნოგენობა [106].

სავაქცინოდ გამოიყენება დაბალი ვირულენტობის შტამები ან სხვადასხვა მეთოდით ინაქტივირებული ბრუცელები, რომლებსაც შენარჩუნებული ექნებათ იმუნოგენობა. ვირულენტობის დაქვეითებას აღწევენ თევზის ორგანიზმზე, ამფიბიებზე, რეპტილიებზე და ქათმის ემბრიონზე პასირებით [145]. აგრეთვე ანტიბიოტიკების, ულტრაბგერების და სხვა ფაქტორების ზემოქმედებით. ცოცხალი, ატენუირებული ვაქცინებიდან ყველაზე აღიარებულია *B.abortus* 19 და *B.melitensis* REV-1 შტამებიდან დამზადებული პრეპარატები. ფართო საწარმოო გამოცდას გადის ვაქცინა მომზადებული *B. abortus* 104M შტამის მეშვეობით [208]. დსთ-ს ქვეყნებში ოფიციალურად გამოიყენება შტამ *B.abortus* 82-დან მომზადებული ცოცხალი დისოცირებული ვაქცინა. ექსპერიმენტული და საწარმოო გამოცდა გაიარა

ფრანგული ფირმა “Rhone Merieux”-ს მიერ მოწოდებულმა პრეპარატებმა: “Abortox”-მა, რომელიც დამზადდა არააგლუტინოგენური შტამ *B.abortus* 45/20-დან და “Aborlane”-მა, რომელიც დამზადებულ იქნა *B.melitensis* 53H38 აგლუტინოგენური შტამიდან [19;61].

მიუხედავად ვაქცინების დიდი რაოდენობისა, რომელიც ბრუცელოზის პროფილაქტიკისათვის გამოიყენება ადამიანებისა და სასოფლო-სამეურნეო ცხოველთათვის, ძაღლებში ბრუცელოზის სპეციფიკური პროფილაქტიკისათვის პრობლემა დღემდე გადაუწყვეტელია. ჰიპერიმუნური ბრუცელოზის საწინააღმდეგო შრატი აღიარებულია არაეფექტურად და ამიტომ დღეისათვის არ ხდება მათი წარმოება. ეფექტური პროფილაქტიკური ღონისძიება, ძაღლების ბრუცელოზით დაავადებისას არ შესწავლილა. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო დაავადებული ძაღლის ლეკვებთან და მათ მომვლელებთან ურთიერთობისას [web.12].

ეპიდემიოლოგიის პრინციპებიდან გამომდინარე, პროფილაქტიკის ღონისძიებების დასახვა დიფერენცირებულად უნდა ხდებოდეს, ეპიდემიური პროცესების მიხედვით. კერძოდ, ადამიანების აცრები უნდა ხორციელდებოდეს ცხვარისა და თხის ე.ი. *B. melitensis* -ით გამოწვეული ბრუცელოზის კერებში [10]. . ბანგის დაავადების კერებში კი არ არის საჭირო, რადგანაც აქ ადამიანი დაავადების კლინიკურ სურათს არ იძლევა.

პ. ვერშილოვასა და თანაავტორების (1974) მიხედვით, ჯერ გამოყენებული იყო დახოცილი ბრუცელებისაგან მომზადებული ვაქცინებით აცრა, რომელიც მოწოდებული იყო ნიკოლისა და კონსუელის მიერ 1920 წელს. შემდეგში, 1923 წელს, ამავე ავტორებმა და 1924 წელს ბიურნემ შემოიღეს აცრები ცოცხალი ვაქცინით [10;21].

ბრუცელოზის წინააღმდეგ ბრძოლა შედგება ეპიდემიური პროცესის ყველა რგოლზე ზემოქმედებისაგან. ამ დროს მხედველობაში მისაღებია ის ფაქტი, რომ ადამიანის ცხოველქმედება დაკავშირებულია მეცხოველეობასთან და ცხოველურ პროდუქციასთან, რითაც განისაზღვრება ეპიდემიის საწინააღმდეგო ღონისძიებების ხასიათი ამ ინფექციის დროს. განსაკუთრებით ეფექტურია ინფექციის წყაროს მოსპობა, ე.ი. მეცხოველეობაში ბრუცელოზის აღმოფხვრა [166]. კარგად უნდა იქნას დაყენებული წვრილი რქოსანი პირუტყვის ბრუცელოზით დაავადებულ ინდივიდთა დიაგნოსტიკა და კლინიკურად გამოხატული, სათანადო სადიაგნოზო ტესტების დადასტურების შემთხვევებში, აუცილებელია მათ მიმართ გატარდეს სათანადოდ რეგლამენტირებული ღონისძიებები.

1.7. მკურნალობა და სამკურნალო პრეპარატები

სამედიცინო პრაქტიკაში ჩამოყალიბებულია მკურნალობის შემდეგი სქემა:

1. ემპირიული საშუალებებით თერაპია;
2. ბიოლოგიური მეთოდები: პროტეინოთერაპია, სეროთერაპია, სისხლის ტრანსფუზია, ვაქცინოთერაპია, ანტიბიოტიკები;
3. ფიზიკური და ბალნეოლოგიური მკურნალობა;
4. სიმპტომური მკურნალობა.

[29; 56; web.6]

როგორც სტენტი (1933) აღნიშნავს, ყველაზე სპეციფიკურ მკურნალობის მეთოდად უნდა ჩაითვალოს ვაქცინის გამოყენება სხვადასხვა სიმპტომურ საშუალებებთან კომბინაციაში. საქართველოში ბრუცელოზის ვაქცინით (აუტოვაქცინით) მკურნალობა პირველად აწარმოა გ. ადამიამ [2]. საუკეთესო საშუალებად თვლიან ვაქცინოთერაპიას აგრეთვე პ. ზდროდოვსკი (1936), ა. მიასნიკოვი (1944), მ. ფედერი (1943), ბ. ოქროპირიძე (1953) და სხვა [8].

ვაქცინით მკურნალობის ძირითადი ღირსება გამოიხატება ხელოვნურად სპეციფიკური აქტიური იმუნიტეტის გამომუშავებაში, უმთავრესად ჰისტოფაგოციტური სისტემის გააქტივების გზით, რის შედეგადაც ხდება ორგანიზმის ზოგადი სტიმულაცია [2;5;8;29]. ბრუცელოზის ქრონიკული მეტასტაზური ფორმის დროს ძირითად მეთოდად გამოიყენება ვაქცინოთერაპია. ვაქცინა შეჰყავთ კანქვეშ, კუნთქვეშ ან ვენაში. შემუშავებულია ვაქცინის შეყვანის შესაბამისი სქემები.

სამკურნალოდ გამოიყენება გაცხელებით ან სხვა საშუალებით ატენურიებული მიკრობები, რომელიც შეჰყავთ ვენაში დაბალი დოზებით. ვაქცინოთერაპიის გამოყენება რეკომენდებულია დაავადების დაწყებისთანავე [web.6].

ა. მiasნიკოვი (1944) იძლევა რეკომენდაციას ბრუცელოზის დროს სისხლის ტრანსფუზიის გამოყენებაზე ორგანიზმის იმუნურ-ბიოლოგიური ძალების გაძლიერების მიზნით. თუმცა სისხლის ტრანსფუზია თერაპიულ საშუალებად არ ითვლება [48]. მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ საშუალებად დღეისათვის ითვლება ანტიბიოტიკოთერაპია. ბრუცელოზის მწვავე და გამწვავებული ქრონიკული პროცესით დაავადებულთა მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სტაციონარებში. ზოგი ავტორის მონაცემებით მკურნალობა ეფექტურია სტრეპტოციდით და სულფინილამიდებით, ლევომიციტინით, ტეტრაციკლინისა და სტრეპტომიცინის გამოყენებით [web.6; web.19]

კორბელი აღნიშნავს, რომ ანტიბიოტიკების კომბინირებულად გამოყენება მკურნალობის ეფექტურ შედეგს იძლევა [105]. მისი რეკომენდაციით, მკურნალობა ანტიბიოტიკების შენაცვლებით უნდა ჩატარდეს 6 კვირის განმავლობაში, ძირითადად დოქსიციკლინით და რიფამპინით, სტრეპტომიცინით და რიფამპინით, აგრეთვე ტრიმეტროპრიმი-სულფამეტროქსაზოლით და რიფამპინით.

ორსული ქალებისათვის ბრუცელოზის სამკურნალოდ რეკომენდებულია რიფამპინის გამოყენება [110;193; web.7].

ბრუცელოზის სამკურნალოდ გამოიყენება ასევე სიმპტომატური თერაპია, კორტიკოსტეროიდული ჰორმონები, სტიმულირებული თერაპია და ფიზიოთერაპიული პროცედურები.

1.8. ბრუცელოზის გამომწვევის დიაგნოსტიკა და იდენტიფიკაცია

ბრუცელოზის დიაგნოსტიკაში წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება კლინიკური მიმდინარეობის სურათს და დაავადების სიმპტომატიკას. დაავადების დიაგნოსტიკაში ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ავადმყოფის პროფესიული საქმიანობა: მუშაობს თუ არა მეცხოველეობაში ან წარმოებაში, სადაც მუშავდება ცხოველური საკვები პროდუქტები. ასევე საყურადღებოა დასნებოვნების ალიმენტური გზები – თერმული დამუშავების გარეშე რძის და ხორცის მოხმარება. ამას გარდა, მხედველობაში მიიღება დაავადების სიმპტომები და ორგანიზმში გარკვეული ცვლილებების გამოვლინება [web.7]. ბრუცელოზი თავისი სიმპტომებით ჰგავს მალარიას, რევმატიზმს, ენდოკარდიტს, ტუბერკულოზს, ლეიშმანიოზს, მუცლის ტიფს და ტულარემიას. ამის გამო, ხშირად მცდარი დიაგნოსტიკა ხდება [web.9].

ბრუცელოზის დროს სპეციფიური დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება ყველა იმუნოლოგიური რეაქცია (სეროლოგიური, ალერგიული), მორფოლოგიური კვლევები (პერიფერიული სისხლი), ასევე ბიოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური მეთოდები. ყველაზე გავრცელებული მეთოდია – სეროლოგიური – აგლუტინაციის რეაქცია (რაიტის და ჰედელსონის), ასევე კანქვეშა სინჯი (ბიურნეს რეაქცია). ბიურნეს კანქვეშა სინჯს იყენებენ ბრუცელოზის დიაგნოსტიკისათვის როგორც საწყის

სტადიაზე, ასევე ლატენტური და ქრონიკული ფორმების დროსაც. მორფოლოგიური კვლევისას შეიმჩნევა ლეიკოპენია (ლეიკოციტების რიცხვის დაქვეითება 1500-მდე 1მმ³). [web.7; web.21].

უკანასკნელ ათწლეულებში დიდი მიღწევები შეიმჩნევა ბრუცელოზით დაავადებული ადამიანთა კვლევას მოლეკულური დიაგნოსტიკის გამოყენებით. პოლიმერაზური ჯაჭვური რეაქციის გამოყენება საშუალებას იძლევა რამდენიმე საათში გამოავლინოს სხვადასხვა მიკროორგანიზმი. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ტესტი სწრაფია, თუმცა მგრძობელობა და სპეციფიურობა ბრუცელების მიმართ ვარირებს, რაც ხოგჯერ არასწორ დიაგნოსტიკას იძლევა [170].

თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია ბრუცელოზის დიაგნოსტიკის ტესტები, რომელსაც დიდი მნიშვნელობა აქვს მრავალი მიზნისათვის. მაგალითად: ნაციონალური გამოკვლევები, დადასტურებული დიაგნოზი, სერთიფიკაციისა და საერთაშორისო ვაჭრობა [134]. ტესტირების სტრატეგიის არჩევა დამოკიდებულია ბრუცელოზის ეპიდემიოლოგიურ სიტუაციაზე. ბრუცელოზური ინფექციის დროს ანტისხეულების კინეტიკის შემოწმება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სეროლოგიური ანალიზისთვის. ცხოველებში სეროლოგიური დიაგნოსტიკისათვის შემუშავებულია შემდეგი რეაქციები: როზბენგალის ტესტი, აგლუტინაციის, ანტისხეულების ნეიტრალიზაციის, იმუნოფლუორესცენციის, კუმბსის, ოფსონო-ფაგოციტური, რადიოიმუნოლოგიური, იმუნოფერმენტული ანალიზი [61; web.7].

სეროლოგიური რეაქციის დადგმისას გამოყენებულ უნდა იქნას ახალი დიაგნოსტიკუმი, რადგან ძველი დიაგნოსტიკუმი ყველა შემთხვევაში არ იძლევა დადებით შედეგს [5].

დიაგნოსტიკისათვის ერთ–ერთ დამატებით ტესტს წარმოადგენს ფაგოტიპირება. პირველი პასირებული, აქტიური და მდგრადი ფაგები მიღებული

იყო მ. ფოფხაძისა და თ. აბაშიძის მიერ 1955 წელს [14]. განსაკუთრებით აქტიური აღმოჩნდა *B. abortus* -ის ფაგი, რომელიც დეტალურად შესწავლილ იქნა როგორც ყოფილ საბჭოთა კავშირში, ისე უცხოეთში. ტაქსონომიის საერთაშორისო კომიტეტის ბრუცელოზის ქვეკომიტეტმა ფაგი TB მიიჩნია ეტალონად ბრუცელას სახეობების სადიფერენციაციოდ დამატებითი ტესტის სახით [53].

ვ. ანთაძემ და თანაავტორებმა (1962) ბრუცელოზის ფაგი გამოიყენეს ამ დაავადების დიაგნოსტიკის მიზნით [13]. მათი აზრით, ფაგის გამოყოფას ბრუცელოზით დაავადებული ადამიანის ან ცხოველის სისხლიდან შეიძლება ჰქონდეს ავადმყოფის სანაცისა და არასტერილური იმუნიტეტის დადგენა ბრუცელოზის მიმდინარეობაში და ცოცხალი სპეციფიკური ვაქცინაციის დროს [14;162].

ფაგოტიპირებით სხვადასხვა დაავადების დიაგნოსტიკას დიდი ისტორია აქვს. 1922 წ. B.R.Callow -მა პირველმა გამოიყენა სხვადასხვა სტაფილოკოკური ფაგების ლითიური აქტივობა მათ პატრონ უჯრედების მიმართ. პირველი ფაგოტიპირების ცდები გრამუარყოფით *Salmonella typhi* -ზე შესწავლილია 1938 წელს, კრეიჯისა და იენის მიერ. ამას გარდა, ფაგოტიპირება გამოიყენებოდა სხვადასხვა მიკროორგანიზმების სადიფერენციაციოდ, ისეთების როგორცაა: *Bacillus* [75;212]; *Burkholderia*[186], *Campylobacter*[137], *Clostridia difficile* [117;142], *Corynebacterium* [142;185], *Enterobacter* [208], *Escherichia* [76;132,172;179], *Listeria* [187], *Mycobacterium* [146;192], *Pasteurella* [176], *Proteus* [194;207], *Salmonella* [80;95;115;116;118;127], *Serratia* [138], *Shigella* [139], *Staphylococcus* [94;128;209], *Streptococcus* [88;141;155], *Vibrio* [143;189], *Yersinia* [171].

გ.ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის ბაზაზე შესრულებულია ნაშრომები, რომლებშიც ნაჩვენებია ბაქტერიოფაგების როლი ინფექციურ დაავადებათა დიაგნოსტიკაში და პათოგენურ მიკრობთა დიფერენცირებაში. თ.ჭანიშვილის მიერ სელექციონირებულია DD სერიის

8 ბაქტერიოფაგი, რომელთა მეშვეობით გახდა შესაძლებელი ოთხი სახეობის დიზენტერიული ბაქტერიების შიგელების იდენტიფიცირება [65]. ი.ჭირაქაძეს მიერ გამოყოფილია ბაქტერიოფაგები *Salmonella typimurim* -ის სადიფერენციაციოდ [67]. ა.ცხედანის მიერ გამოყოფილი 5 განსხვავებული ტიპის ბაქტერიოფაგი, რომელიც იძლეოდა *S.paratiph* B -ს დამატებით ფაგოტიპებზე დიფერენცირებას [63].

დღეისათვის ბაქტერიოლოგიურ დიაგნოსტიკის მეთოდებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს მიკრობის შიდასახეობრივ ტიპირებას, რომელიც გამოყოფილია ავადმყოფებიდან, ინფექციის მტარებლებიდან ან გარემოს ობიექტებიდან. ერთი სახეობის შიგნით, ან სეროტიპებს შორის კულტურის დიფერენცირება ემსახურება ეპიდემიოლოგიურ მიზნებს.

ამრიგად, ბაქტერიოფაგები აქტიურად გამოიყენება, როგორც ინფექციურ დაავადებათა დიაგნოსტიკაში, ასევე ეპიდემიოლოგიურ ანალიზში და მის სრულყოფაში.

1.9. ბაქტერიოფაგების ზოგადი დახასიათება

სამედიცინო პრაქტიკაში კოლირეზისტენტული მიკრობებით გამოწვეული ინფექციების სიმრავლემ და თანამედროვე მეთოდებით მათთან ბრძოლის სირთულემ, აღიარება მოუტანა ისეთ სამკურნალო-პროფილაქტიკურ საშუალებას, როგორცაა ბაქტერიოფაგის პრეპარატი.

ბაქტერიული კულტურების სპონტანური ლიზისის ფენომენზე დაკვირვებებს სხვადასხვა მეცნიერები აწარმოებდნენ, მათ შორის, 1915წ. ქართველმა მეცნიერმა გ. ელიავამ აღნიშნა *Vibrio cholerae*-ს ბაქტერიების თვითლიზისის მოვლენა. 1917წელს კანადელმა ბაქტერიოლოგმა Felix d'Herell-მა, მეცნიერულად დაასაბუთა დიზენტერიით დაავადებული ავადმყოფის ნაწლავებიდან გამოყოფილი

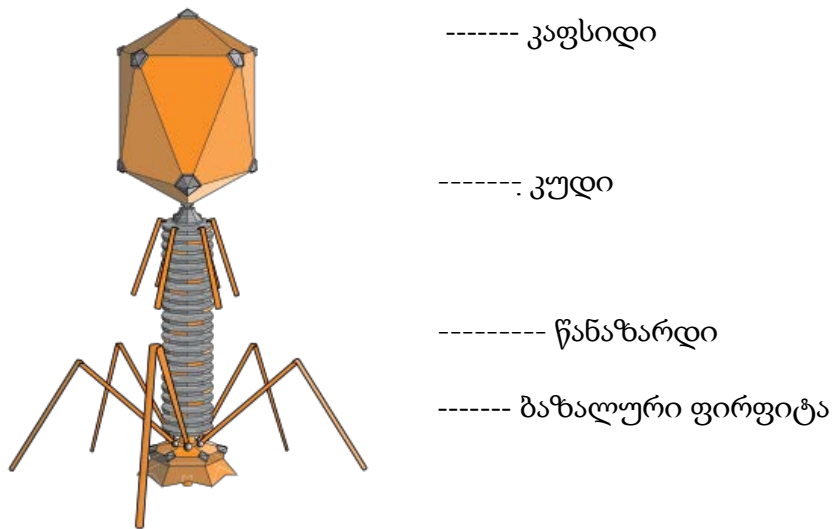
ბაქტერიების ლიზისის უნარი და უწოდა მას “უჩინარი ბაქტერიული ანტაგონისტი” ანუ “ბაქტერიოფაგი” [11;73;200]. დერელმა პირველმა შეაფასა ბაქტერიოფაგის ფენომენის ბიოლოგიური არსი. მან დაასკვნა, რომ ბაქტერიოფაგი წარმოადგენს ბაქტერიების ვირუსს, რომელიც მრავლდება ბაქტერიული უჯრედის შიგნით, რის შედეგადაც ხდება უჯრედის ლიზისი და გარემოში გამოდის ვირიონის კვლავ წარმოქმნილი შთამომავლობა [35;70]. . ბაქტერიოფაგები შეადგენს ვირუსების ყველაზე ფართო ჯგუფს. მათი გავრცელების არეალი განსაკუთრებით მრავალფეროვანია: აღმოჩენილია 100-ზე მეტ ბაქტერიულ გვარში, გავრცელებულია ჰაერში, ნიადაგში, წყალში, განსაკუთრებით ჩამდინარე – საკანალიზაციო წყლებში, ადამიანის, ცხოველების სხეულისა და მცენარეების ზედაპირზე. მრავალი ფაგი გვხვდება ბაქტერიულ პოპულაციასთან ერთად სხეულის ღრუებში, ნაწლავებში და მცოხნელი ცხოველების რუმენში. ფსიქროფილური ფაგები ხშირად გვხვდება გაფუჭებულ, გაყინულ ხორცში და თევზში [13;18;83196].

ადამიანის ვირუსებთან შედარებით ბაქტერიოფაგები გამოირჩევა მდგრადობით სხვადასხვა ფიზიკო-ქიმიური ზემოქმედების მიმართ. ბაქტერიული ვირუსების უმრავლესობა კარგად უძლებს მაღალ ტემპერატურას (50-60°C), კარგად იტანს გამოშრობას, გაყინვას და დიდი ხნის განმავლობაში ინახება დაბალ ტემპერატურაზე. 0,5%-იანი სულემის ხსნარი, 1%-იანი ფენოლის ხსნარი არ ახდენს მათზე გავლენას. ფაგები მდგრადია დეზინფექტანტების მიმართ (გამონაკლისია ფორმალინი). ულტრაიისფერი სხივები და მაიონიზირებელი რადიაცია იწვევს ბაქტერიოფაგების ინაქტივაციას, დაბალ დოზებში კი –მუტაციებს [11;68;157] . ბაქტერიოფაგები, წარმატებით გამოიყენება ფაგოდიაგნოსტიკის, ფაგოინდიკაციის, ფაგოთერაპიისა და ფაგოპროფილაქტიკისათვის [50;68].

დღეისათვის ბაქტერიოფაგების აგებულება ყოველმხრივ არის შესწავლილი T-წყვილი ფაგების მოდელზე (სურ.#2), ამიტომ, ახლად გამოყოფილ ფაგებს ადარებენ T- სერიის ბაქტერიოფაგებს, როგორც ეტალონებს [41;64]. მორფოლოგიურად

შესწავლილია დაახლოებით 3500 იზოლატი. მორფოლოგიურად ფაგები შეიძლება იყოს წანაზარდიანი (კუდიანი), კუბური, ძაფისებრი (ფილამენტური), ან პლეომორფული [68;69;70;71].

ბაქტერიოფაგების უმრავლესობა შედგება ფაგის თავისაგან-კაფსიდისაგან, რომელიც შეიცავს ერთ ან ორძაფიან დნმ-ს ან რნმ-ს და კუდისაგან. ზოგიერთ ფაგს კუდი ძალიან პატარა აქვს ან საერთოდ არ აქვს. ფაგის ნაწილაკების ზომები მერყეობს 20-დან 200 ნმ-ის ფარგლებში. ფაგის კაფსიდის საშუალო ზომაა 60-100 ნმ, ხოლო კუდის – 100-200 ნმ. [59;60].



სურათი #1. T4 – ბაქტერიოფაგის აღნაგობა

T ფაგების თავი – კაფსიდი წარმოდგენილია ჰომოგენური ცილოვანი მოლეკულებით, რომლებსაც გააჩნია იკოსაედრული სიმეტრიით, მისი ზომები შეადგენს 100 ნმ. იგი შედგება ცილოვანი გარსისა და მასში მოთავსებული დნმ-ის მოლეკულისაგან. ფაგის თავში ცილებისა და დნმ-ს შემცველობა დაახლოებით თანაბარია. ფაგების გენომი წარმოდგენილია სპირალური ორძაფიანი დნმ-ით. თავის შემადგენლობაში შედის აგრეთვე პოლიპეპტიდი, რომელიც ძირითადად, ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავებისაგან და ლიზინისაგან შედგება. ზოგიერთ ფაგს

(მაგალითად, T2) კაფსიდის შემადგენლობაში გააჩნია ე.წ. შინაგანი ცილა, რომელიც შეიცავს პოლიამინებს (სპერმინი და პუტრესცინი). ეს პოლიამინები უზრუნველყოფენ დნმ-ის მაკრომოლეკულის სუპერსპირალიზაციას [68;69;70;144;156].

დნმ-ი მხოლოდ ასეთი სუპერსპირალიზებული სახით შესაძლებელია მოთავსდეს, ფაგის თავში. ერთმაფიანი დნმ-ის, ან რნმ-ს შემცველი ფაგების რიცხვი უმნიშვნელოა. ზოგიერთი ფაგის დნმ-ში აღმოჩენილია უჩვეულო აზოტოვანი ფუძეები. უაიტისა და კონონის მიერ აღმოჩენილი იქნა, რომ T წყვილი ფაგების დნმ, აზოტოვანი ფუძის - ციტოზინის ნაცვლად შეიცავს 5-ოქსიმეთილციტოზინს, რამაც შესაძლებელი გახადა ბაქტერიული ვირუსის გენომი, ბაქტერიული პატრონ-უჯრედის გენომისაგან დამოუკიდებლად შეესწავლათ. *B. subtilis* - ის ფაგის დნმ-ი შეიცავს აზოტოვან ფუძეს 5-მეთილურაცილს, რომელიც თიმინს ანაცვლებს [9].

T ფაგების წანაზარდი (კუდი) სიგრძით, დაახლოებით, 100 ნმ-ია. შეიცავს ღერძს (კონსტრუირებულია სპირალური სიმეტრიის ტიპის მიხედვით) და კუმშვად შალითას, რომელიც უერთდება ფაგის საყელოს. ფაგის საყელო ღერძს გარს ეკვრის კაფსიდის ახლოს. შალითა წარმოქმნილია 120-140 ცილოვანი მოლეკულით. თითოეული მოლეკულა შეიცავს ერთ მოლეკულა ატფ-სა და Ca^{2+} იონებს. ღერძის დისტალურ ნაწილში, მოთავსებულია ექვსკუთხა ბაზალური ფირფიტა ექვსი წვეტით (კბილით) და ექვსი წანაზარდით (ფიბრილები). ზოგიერთ T ფაგის (მაგალითად, T2) წანაზარდის დისტალურ ნაწილში მოთავსებულია ლიზოციმი (ენდოლიზინი) [50].

ბაქტერიოფაგები ავლენენ იმუნოგენურ თვისებებს. ისინი იწვევენ სპეციფიური ანტისხეულების სინთეზს (აღნიშნული ფენომენი პირველად აღწერა ბორდემ და ჩუკამ 1921წ.) [90] ვირუსსპეციფიური ანტისხეულები არ იძლევა ჯვარედინ რეაქციებს ფაგით ინფიცირებული ბაქტერიების ანტიგენებთან. თითოეული ვირუსი

ნეიტრალიზაციის რეაქციებში ურთიერთქმედებს მხოლოდ ჰომოლოგიურ და სეროლოგიურად მონათესავე ფაგების ანტიშრატთან.

ბაქტერიოფაგების კლასიფიკაცია ემყარება ისეთი კრიტერიუმების შესწავლას, როგორცაა გენომის სტრუქტურა, ანტიგენური მახასიათებლები, ბაქტერიული ვირუსის და მისი ნეგატიური კოლონიის მორფოლოგია, მოქმედების სპექტრი, ფიზიკო-ქიმიური თვისებები, ქიმიური შემადგენლობა, ბიოლოგიური თავისებურებანი. ვირუსების ტაქსონომიის საერთაშორისო კომიტეტი აღიარებს 19 გვარს [68]. ფაგების გვარების დახასიათება მოცემულია ცხრილ #1 -ში.

ცხრილი # 1. ბაქტერიოფაგების ოჯახების დახასიათება

ფაგების რიგი	გვარი	მორფოლოგია	ნუკლეინის მუკავა	წარმომადგენელი
წანა ზარდიანი ფაგები <i>Caudovirales</i>	Myoviridae	Nonenveloped, contractile tail	Linear dsDNA	T4 phage
	Siphoviridae	Nonenveloped, noncontractile tail (long)	Linear dsDNA	λ phage, Bacteriophage T5
	Podoviridae	Nonenveloped, noncontractile tail (short)	Linear dsDNA	T7 phage
დაფისებრი ფაგები <i>Ligamenvirales</i>	Lipothrixviridae	Enveloped, rod-shaped	Linear dsDNA	Thermoproteus tenax virus 1
	Rudiviridae	Nonenveloped, rod-shaped	Linear dsDNA	
Unassigned	Ampullaviridae	Enveloped, bottle-	Linear dsDNA	

		shaped		
	<i>Bacilloviridae</i>	Nonenveloped, rod-shaped	Linear dsDNA	
	<i>Bicaudaviridae</i>	Nonenveloped, lemon-shaped	Circular dsDNA	
	<i>Clavaviridae</i>	Nonenveloped, rod-shaped	Circular dsDNA	
	<i>Corticoviridae</i>	Nonenveloped, isometric	Circular dsDNA	
	<i>Cystoviridae</i>	Enveloped, spherical	Segmented dsRNA	
	<i>Fuselloviridae</i>	Nonenveloped, lemon-shaped	Circular dsDNA	
	<i>Globuloviridae</i>	Enveloped, isometric	Linear dsDNA	
	<i>Guttavirus</i>	Nonenveloped, ovoid	Circular dsDNA	
	<i>Inoviridae</i>	Nonenveloped, filamentous	Circular ssDNA	
	<i>Leviviridae</i>	Nonenveloped, isometric	Linear ssRNA	MS2 , QB
	<i>Microviridae</i>	Nonenveloped, isometric	Circular ssDNA	ΦX174
	<i>Plasmaviridae</i>	Enveloped, pleomorphic	Circular ssDNA	

	<i>Tectiviridae</i>	Nonenveloped, isometric	Linear dsDNA	
--	---------------------	----------------------------	--------------	--

წანაზარდიანი ფაგები

წანაზარდიანი (კუდიანი) ფაგები – ფაგების ყველაზე დიდი ჯგუფია (95%). ფაგის კაფსიდი არის იკოსაედრული სიმეტრიის, ან მისი დერივატი. კაფსომერი იშვიათად ჩანს. ფაგი შედგება თავის, კუდის და ფაკულტატური სტრუქტურებისაგან, როგორცაა თავის ან კუდის ფიმბრიები, საყელო, ბაზალური ფირფიტა, ტერმინალური სპიკები. კაფსიდში სუპერ სპირალურად მოთავსებულია ორმაფიანი დნმ. გენეტიკური რუქა კომპლექსურია. მაგალითად, T4 ფაგი შეიცავს 150-მდე გენს (სხვა ფაგებში შეიძლება განსხვავებული რაოდენობის გენი იყოს). მსგავსი ფუნქციების მქონე გენები დაჯგუფებულია ერთად. T4 ფაგის გენში გამოვლინდა 40-ზე მეტი ცილა. ლიპიდები ძირითადად არ გვხვდება, მაგრამ ისინი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს გამონაკლისის სახით. კუდიანი ფაგების 1/3 ქლოროფორმ-მგრძნობიარეა. კუდიანი ფაგების დაახლოებით 220 სახეობაა შესწავლილი მორფოლოგიურად, სეროლოგიურად და დნმ-ჰიბრიდიზაციის მიხედვით.

წანაზარდიანი (კუდიანი) ფაგები იყოფა სამ ოჯახად:

1. Myoviridae - ფაგები, რომლებსაც აქვს გრძელი კომპლექსური კუდი. ის შედგება ცენტრალური ღერძისაგან (არხისაგან) და შეკუმშვის უნარის მქონე შალითისაგან. (ამ ოჯახში გაერთიანებულია კუდიანი ფაგების 26%). ტიპური წარმომადგენლებია: T2, T4, T6 ფაგები და სხვა.
2. Siphoviridae - ფაგები გრძელი, მოქნილი კუდით, რომლის შალითას არ გააჩნია შეკუმშვის უნარი. (ამ ოჯახში გაერთიანებულია კუდიანი ფაგების 59%). ტიპური წარმომადგენლებია: T1, T5, λ ფაგები და სხვა.

3. Podoviridae - ფაგები მოკლე კუდიტ (კუდიანი ფაგების 15%). ტიპიური წარმომადგენლებია: T3, T7 ფაგები და სხვა.

სწორედ მოკლე წანაზარდიან ფაგების ოჯახს მიეკუთვნებიან *Brucella*-ს ფაგები.

1.10. ბაქტერიოფაგების ფიზიოლოგია, ბაქტერიული ვირუსების განვითარების ციკლი, ბაქტერიოფაგის და პატრონ-უჯრედის ურთიერთქმედება

ბაქტერიოფაგის ურთიერთქმედება ბაქტერიულ უჯრედთან მკაცრად სპეციფიურია, ანუ ბაქტერიული ვირუსები ინფიცირებენ მხოლოდ გარკვეული სახეობის, ე.წ. პატრონ ბაქტერიებს. არსებობს ბაქტერიოფაგის ორი ციკლი: 1. ლიზისური და 2. ზომიერი. ინფექციის საბოლოო რეზულტატის მიხედვით ფაგები იყოფა რამდენიმე ჯგუფად: 1. ჭეშმარიტად ვირულენტური ფაგები; 2. ზომიერი ფაგები; 3. ფაგები განვითარების უწყვეტი ციკლით; 4. ფაგები, რომლებიც შედის ფსევდოლიზოგენურ ურთიერთობაში უჯრედთან [11;35].

ბაქტერიული ვირუსების განვითარების ლიზისურ ციკლს, სხვაგვარად უწოდებენ ვეგეტატიურ ან პროდუქტიულ ციკლს, რომლის დროსაც ინფექციური პროცესის შედეგი მხოლოდ ერთია - ბაქტერიული უჯრედის ლიზისი ფაგის შთამომავლობის გამოთავისუფლებით. განვითარების ლიზისურ ციკლს ყოველთვის გადიან ჭეშმარიტად ვირულენტური ფაგები. ლიზისურ ციკლში გამოყოფენ შემდეგ სტადიებს: 1. ადსორბცია; 2. ფაგის ინექცია - ვირუსული დნმ-ს შეჭრა; 3. ფაგის რეპროდუქცია; 4. ვირუსის ახალი თაობის პოპულაციის გამოსვლა ბაქტერიული უჯრედიდან გამოთავისუფლება [11;55;59].

ბაქტერიოფაგის ადსორბცია პატრონ-უჯრედზე ხორციელდება სპეციფიური

ზედაპირული სტრუქტურების - რეცეპტორების საშუალებით, რომლებიც ძირითადად ლოკალიზებულია უჯრედის კედელში. ქიმიური შემადგენლობის მიხედვით რეცეპტორები განსხვავებულია. მაგალითად, ფაგები T2 და T6

ადსორბირდება რეცეპტორებზე, რომლებიც განლაგებულია უჯრედის კედლის ლიპოპროტეინულ შრეში, ხოლო ფაგები T3, T4, და T7 ადსორბირდება ლიპოპოლისაქარიდულ რეცეპტორებზე [55]. ბაქტერიულ უჯრედებზე, რომლებიც მოკლებულია უჯრედულ კედელს (მაგალითად, პროტოპლასტები, L - ფორმები), ბაქტერიოფაგები არ ადსორბირდება. ზოგიერთი ფაგი ადსორბირდება შოლტებზე, F – პილებზე, კაფსულაზე, ან პლაზმურ მემბრანაზე. მუტაციების დროს, რომელსაც თან ახლავს ბაქტერიული რეცეპტორების ცვლილება, უჯრედი კარგავს ფაგის ადსორბციის უნარს და იძენს რეზისტენტულობას მის მიმართ [59]. ბაქტერიოფაგების ადსორბცია პატრონ-უჯრედზე სპეციფიური რეცეპტორების გარდა, დამოკიდებულია გარემოს ფიზიკო-ქიმიურ ფაქტორებზე, ბაქტერიული უჯრედის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე, ფაგის ბუნებაზე. სხვადასხვა ფაგების ადსორბისისათვის სპეციფიური რეცეპტორების რიცხვი სხვადასხვაა. ბაქტერიული უჯრედის კედელზე შესაძლებელია 200-300 ვირუსული ნაწილაკის ადსორბირება, თუმცა უჯრედის ლიზისისათვის საკმარისია ერთი ვირიონის ადსორბცია.

ფაგის ინექცია – ვირუსული დნმ-ს შეჭრა. ფაგის ადსორბციის შემდეგ, უჯრედის კედლის შემადგენლობაში არსებული თუთიის იონები (Zn^{2+}) იწვევს ფაგის კუდის დისტალური ნაწილის ბოჭკოების გაგლეჯას. გამოთავისუფლებული ბაზალური ფირფიტა კუდის დისტალურ ნაწილში მოთავსებული ფერმენტის ენდოლიზინის (ლიზოციმის) გამოყოფით ახდენს ბაქტერიული უჯრედის კედლის მიმდებარე ფრაგმენტის ლიზირებას [55]. ამავდროულად, შალითაში გამოთავისუფლებული Ca^{2+} იონები იწვევს ატფ-აზას აქტივირებას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს შალითის შეკუმშვას და უჯრედში ციტოპლაზმატური მემბრანის გავლით კუდის ღერძის შეჭრას. ამის შემდგომ ადგილი აქვს უჯრედის ციტოპლაზმაში ვირუსული დნმ-ს მაკრომოლეკულის (20ნმ) სწრაფ გადასვლას ძაფის ფორმის სახით. (ელექტროსტატიკური ძალების გავლენით). აღსანიშნავია, რომ ბაქტერიულ ციტოპლაზმაში შედის მხოლოდ ფაგის ნუკლეინის მჟავა, ხოლო კაფსიდის ცილები

რჩება გარეთ. ფაგი φX174-ის ერთმაფიანი დნმ, ასევე ძაფისებური ფაგების (fd) დნმ უჯრედში შედის კაფსიდის ცილასთან ერთად [59].

ფაგის რეპროდუქცია – ვირუსული ნუკლეინის მჟავებისა და კაფსიდის ცილების სინთეზი. ბაქტერიულ უჯრედში შეჭრის შემდეგ ფაგის დნმ “ქრება” , გადადის ე.წ. ლატენტურ მდგომარეობაში. ამ დროს ფაგის ნაწილაკების აღმოჩენა უჯრედში შეუძლებელია. დროის მინიმალური პერიოდი, რომელიც საჭიროა უჯრედში პირველი მომწიფებული ფაგის ნაწილაკის წარმოქმნისათვის (განსხვავებული სხვადასხვა ფაგებისათვის), იწოდება ფარულ პერიოდად – ეკლიპსად [35;55].

ბაქტერიული ვირუსის უჯრედშიდა განვითარება ხორციელდება თავდაპირველად ადუული, ხოლო შემდგომ გვიანი გენების თანმიმდევრული ექსპრესიით. ვირუსი იწყებს უჯრედის გენეტიკურ მართვას. ფაგის დნმ-ი თრგუნავს უჯრედულ სინთეზურ პროცესებს და იწვევს ვირუსსპეციფიური ნაწილაკების სინთეზის ინდუცირებას. ადგილი აქვს ფაგის ცილების სინთეზსა და ნუკლეინის მჟავების რეპლიკაციას [55;59].

ფაგის ცილების სინთეზი – უჯრედული რნმ პოლიმერაზა ახდენს ვირუსული დნმ-ის ტრანსკრიპციას ინფორმაციული რნმ-ს წარმოქმნით, რომელიც ბაქტერიული რიბოსომებით ტრანსლირდება ფაგის ადრეულ ცილებად: ვირუსულ რნმ-პოლიმერაზად და ცილებად, რომლებიც სხვადასხვა მექანიზმების მეშვეობით თრგუნავს ბაქტერიული გენების ექსპრესიას. ვირუსული რნმ-პოლიმერაზა განაპირობებს ფაგის “გვიანი” ცილების ტრანსკრიფციას (მაგალითად, გარსის ცილების და ენდოლიზინის), რომელიც აუცილებელია ფაგის შთამომავლობის მორფოგენეზისათვის (ზოგიერთი ბაქტერიული ვირუსი შლის პატრონ-უჯრედის ქრომოსომებს ნუკლეოტიდებამდე, რათა გამოიყენოს ისინი საკუთარი ნუკლეინის მჟავების სინთეზისათვის).

ნუკლეინის მჟავების რეპლიკაცია ხორციელდება de novo სინთეზირებული ვირუსული დნმ-პოლიმერაზას საშუალებით, რომელიც წარმოქმნის ვირუსული ნუკლეინის მჟავების მრავლობით ასლებს.

ვირუსული დნმ-ს სპეციფიური აფინური უბნები იწვევს ფაგების თავების წინამორბედების თავმოყრის ინდუცირებას ნუკლეინის მჟავების აგრეგატების ირგვლივ. ფაგის ოჯახების უმრავლესობაში ამ სტადიაზე ხდება ნუკლეინის მჟავების შესვლა შექმნილ კაფსიდში და დნმ-ის შემცველი ფაგის თავების წარმოქმნა. დანარჩენ ფაგებში ნუკლეინის მჟავების გარშემო ხორციელდება კაფსიდის კონსტრუირება. შევსებული თავები შემდგომ ურთიერთქმედებს კუდის ნაწილებთან – წარმოიქმნება ფუნქციონალური ფაგი. ახალი ფაგების თავმოყრას უჯრედში ეწოდება ფაგის მომწიფება. ფაგით უჯრედის ინფიცირებიდან ფაგების ახალი შთამომავლობის გამოთავისუფლებამდე დროის ინტერვალს ეწოდება ლატენტური პერიოდი. ლატენტური პერიოდი დამოკიდებულია მასპინძლის ფიზიოლოგიაზე და მერყეობს 20 წთ-დან 3-4 სთ-მდე [90].

ლატენტური პერიოდის დასრულების შემდეგ, ადგილი აქვს ინფიცირებული ბაქტერიული უჯრედის ლიზის და ფაგის შთამომავლობის, ახალი შვილეული პოპულაციების გამოთავისუფლებას.

ფაგის შვილეული პოპულაციების გამოთავისუფლება - ფაგის შთამომავლობის წარმოქმნის შემდეგ (10-200 ნაწილაკი ერთი ინფიცირებული უჯრედიდან) ხდება პატრონ-უჯრედის ლიზისი და ვირუსის შვილეული პოპულაციის გამოთავისუფლება. ფაგით დაინფიცირებული ბაქტერიების ლიზისში მონაწილეობს სხვადასხვა ფაქტორი: ფაგის ლიზოციმი, უჯრედშიდა წნევის მომატება, აუტოლიზინები. ბაქტერიული ვირუსი იწვევს აუტოლიზინების წარმოქმნის სტიმულაციას, რადგან ახდენს იმ მექანიზმების ბლოკირებას, რომლებიც არეგულირებს მათ სინთეზს. სხვადასხვა ფაგის შვილეულ პოპულაციებში

ვირიონების რაოდენობა მეტ-ნაკლებად მუდმივია და ეწოდება ფაგის მოსავლიანობა, ანუ ფაგის გამოსავალი.

In vitro, მყარ საკვებ ნიადაგზე, რომელზეც ბაქტერიული უჯრედები “გაზონის” სახით არის გათესილი, ბაქტერიოფაგის გამრავლებას თან ახლავს ბაქტერიების ლიზისი და გამჭირვალე ზონების ე.წ. “სტერილური ლაქები”-ს, ანუ ბაქტერიოფაგების “ნეგატიური კოლონიების” წარმოქმნა. აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა ფაგებს მკაცრად განსაზღვრული ზომებისა და ფორმის ნეგატიური კოლონიები ახასიათებთ (მაგალითად, ვარსკვლავის ფორმის ნეგატიური კოლონიები დამახასიათებელია დიზენტერიის ფაგებისათვის).

ბაქტერიოფაგების განვითარების ლიზისური ციკლის შესწავლის თვალსაჩინო მაგალითია ელისისა და დელბრიუკის მიერ შემუშავებული ფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლის ცდა. ის საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ბაქტერიული ვირუსის ორი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი: 1. ფაგის უჯრედშიდა გამრავლების ლატენტური პერიოდი და 2. ბაქტერიოფაგის გამოსავალი – ფაგის ნაწილაკების საშუალო “მოსავალი” ერთი ინფიცირებული პატრონ-უჯრედიდან.

ზომიერი ფაგებით სპეციფიური ბაქტერიული უჯრედის ინფიცირებისას, შესაძლებელია განვითარების 2 გზა – ლიზისური ან ზომიერი. განვითარების გზის განვითარება განისაზღვრება ადრეულ პერიოდში და დამოკიდებულია ბაქტერიული უჯრედის ფიზიოლოგიური მდგომარეობის განმსაზღვრელ მრავალ ფაქტორზე. ზომიერი ფაგები, განვითარების ლიზისური გზის არჩევისას (ისევე, როგორც ჭეშმარიტად ვირულენტური ფაგებით ინფიცირებისას), იწვევს ბაქტერიული უჯრედის ლიზისს და ფაგის შთამომავლობის გამოთავისუფლებას. ზომიერი ფაგი განიცდის საინტერესო გარდაქმნას, რომელიც ცნობილია ფაგის რეპროდუქციის სახელით. ამ დროს ბაქტერიული ვირუსის დნმ არ იწვევს ვირუსის სპეციფიური ცილებისა და ნუკლეინის მჟავების სინთეზის ინდუცირებას, არამედ იგი

ინტეგრირდება ბაქტერიულ ქრომოსომაში პროფაგის სახით. მოცემულ ფენომენს ეწოდება ლიზოგენია, ხოლო პროფაგის შემცველი ბაქტერიების პოპულაციას – ლიზოგენური კულტურა. ფაგის გენომი ლიზოგენურ მდგომარეობაში იმყოფება პრაქტიკულად არააქტიურ მდგომარეობაში. ამ დროს ფაგის გენები, რომლებიც აუცილებელა განვითარების ლიზისური ციკლისათვის რეპრესირებულია ცილა-რეპრესორების მიერ (რეპრესორი უერთდება დნმ-ის სპეციფიურ უბნებს – ოპერატორებს და ახდენს რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორებთან მიღწევის ბლოკირებას, რის შედეგადაც თრგუნავს იმ გენების ტრანსკრიფციას, რომელთა პროდუქტები აუცილებელია ლიზისური ციკლის განვითარებისათვის) [35].

ზომიერი ბაქტერიული ვირუსის დნმ რეპლიცირდება სინქრონულად, ლიზოგენური ბაქტერიის გამრავლებასთან ერთად. აღსანიშნავია, რომ ლიზოგენურობა ბაქტერიული შტამის საკმაოდ სტაბილური, მდგრადი თვისებაა. ამ დროს ხდება გენების ტრანსკრიპცია, რომელთა პროდუქტები აუცილებელია განვითარების ლიზისური ციკლისათვის, რის შედეგადაც ადგილი აქვს ბაქტერიული ვირუსის ვირულენტური თვისებების დაუყოვნებლივ სტიმულაციას, ანუ ფაგის ინდუქციას, წარმოიქმნება ვირუსული შთამომავლობა და ხდება უჯრედის ლიზისი. უმეტეს შემთხვევაში ზომიერი პროფაგი ინტეგრირებულია ბაქტერიული უჯრედის ქრომოსომაში ან სხვა რეპლიკონში. ზოგიერთი ფაგის შემთხვევაში პროფაგი წარმოდგენილია პლაზმიდის სახით.

1.11. ბაქტერიოფაგები როგორც დიაგნოსტიკის საშუალებები

ბაქტერიოფაგის ფენომენის მეცნიერული კვლევა უშუალოდაა დაკავშირებული მის პრაქტიკულ გამოყენებასთან. F. D’Herell -ის პირველი წარმატებული ცდა –

დიზენტერიის ბაქტერიოფაგით მკურნალობა, დაედო საფუძვლად სამედიცინო პრაქტიკაში ფაგის პრეპარატის ფართოდ დანერგვას [197; web.20]. ბაქტერიოფაგების განსხვავებული მოქმედება, ხშირ შემთხვევაში განპირობებულია ბაქტერიოფაგის სპეციფიური მოქმედებით, რაც მჭიდროდაა დაკავშირებული ცოცხალ ორგანიზმში შესაბამისი მიკრობების თავისებურებასთან [210].

მოქმედების სპექტრის მიხედვით ფაგები იყოფა პოლივალენტურებად (ტაქსონომიურად მონათესავე ბაქტერიების ლიზისი), მონოფაგურად (მხოლოდ ერთი სახეობის ბაქტერიების ლიზისი) და ტიპოსპეციფიურებად (ბაქტერიების შტამებისა და ვარიანტების ლიზისი სახეობის ფარგლებში). ასეთი ფაგების მეშვეობით შესაძლებელია ბაქტერიების შიდა სახეობრივი დიფერენცირება ფაგოვარიანტებად დაყოფის საშუალებით. ბაქტერიების ფაგებისადმი მგრძობელობა სტაბილური ნიშანია, რაც განპირობებულია შესაბამისი რეცეპტორების სტაბილურობით. ამიტომ, ფაგოტიპირებას დიაგნოსტიკისა და ეპიდემიოლოგიისათვის დიდი მნიშვნელობა აქვს [34]. ცნობილია, რომ ფაგებს მაღალი ლითიური აქტივობის სპეციფიურობა ახასიათებთ, რომლის მიხედვითაც შესაძლებელია მიკრობის გვარისა და ოჯახის დადგენა. ეს მეთოდი ეფექტურია მაშინ, როდესაც საექვოა მიკროორგანიზმის კუთვნილება ამა თუ იმ გვარისა თუ ოჯახისადმი. ფაგის სპეციფიური მოქმედება კორელირებს მიკროორგანიზმის ანტიგენურ სტრუქტურასთან, რაც განსაზღვრავს მის შესაძლებლობას ადსორბირდეს პატრონ-უჯრედზე. უჯრედზე ტიპოსპეციფიური ადსორბციის არსებობა აუცილებელია, მაგრამ იგი არ წარმოადგენს ერთადერთ საშუალებას ფაგისა და ბაქტერიის ურთიერთქმედების დროს. ფაგი, რომელიც კულტურაზე ადსორბირდება, ყოველთვის არ რეპროდუცირებენ [136]. ფაგისადმი ბაქტერიის რეზისტენტობის მიზეზი შესაძლებელია იყოს მუტაციები, ან მათი გადასვლა ლიზოგენურ მდგომარეობაში [81].

1931 წელს გამოქვეყნდა Gwatkin-ის პუბლიკაცია ბრუცელას საწინააღმდეგო ფაგის გამოყოფის შესახებ. 1940 წელს F. Sergienko, V. Schultz და A. Natovich-მა მიიღეს ფაგები, რომელიც იზოლირებული იყო მდინარის წყალიდან და ნიადაგიდან, ხასიათდებოდნენ სუსტი აქტივობით და არამდგრადობით. 1950-1951 წწ. აღმოაჩინეს ბაქტერიოფაგი [184], ბრუცელას კულტურებში იზოლირებული ბრუცელოზით დაავადებულ ადამიანების სისხლში. თუმცა, ეს ადრეული კვლევები ეპიზოტურ ხასიათს ატარებდა, ამიტომ შეუძლებელი იყო მდგრადი ლითიური აქტივობის ბაქტერიოფაგის მიღება. პირველი სტაბილური ბაქტერიოფაგის ლაბორატორიული რასა მიღებულია სავაქცინო შტამ *Brucella abortus* 19-დან დროუევეკინას მიერ. 1955 წელს მ. ფოფხაძემ და თ. აბაშიძემ ჩამდინარე წყლებიდან და წუმწუმიდან გამოყვეს ბრუცელა ფაგის 4 რასა, რომელთაგან ერთი ავლენდა სტაბილურ და სპეციფიკურ ლიზის *Brucella abortus*-ის მიმართ. როგორც ზემოდ ავლნიშნეთ, ამ ფაგს TB ფაგი ეწოდა და თავისი თვისებების გამო, აღნიშნული ფაგი აღიარებულია ბრუცელა ფაგების ე.წ. სტანდარტულ ფაგად [58]. მრავალი მკვლევარი ბრუცელების სხვადასხვა სახეობის მიმართ მაღალი ლითიური აქტივობის და სტაბილური ფაგების ძებნაში იყვნენ. მათ შორის არიან მეცნიერები Smith W, Calderone, Miller, Cloeckert, Verger, Grayon, Osterman, Corbel, Phillip, Brinley-Morgan, Thomas, Morris, Moreira-Jacob, McDuff, Jones, Merz, Wilson [106; 184] და სხვები. ჩამოთვლილ ავტორთა შორის ბევრს შესრულებული აქვს ერთობლივი კვლევები და შედეგად შეძლეს სხვადასხვა ფაგის გამოყოფა: R, R/O, R/C ძირითადად მარცვლოვანი R კოლონიების წინააღმდეგ, აგრეთვე Iz, Weybridge, BK₂, F1, NP, S708 ფაგები [58]. მიუხედავად იმისა რომ ბაქტერიოფაგის გამოვლენა ბრუცელოზური კულტურებიდან დიდი ხნის წინათ იყო მიღებული რიგი მკვლევარების მიერ [123; 184], ხანგრძლივი დროის მანძილზე ვერავინ შეძლო ამ სახეობის მიკრობის მიმართ მიეღო მყარი ბაქტერიოფაგის ლაბორატორიული რასა.

შიდასახეობრივი ტიპირებისას, ხშირად იყენებენ ზომიერ ფაგებს, რომლებიც

ლიზოგენური კულტურებიდან არის გამოყოფილი. ასეთი ფაგები ხასიათდებიან ლითიური აქტივობის მაღალი სპეციფიურობით სხვადასხვა წარმოშობის შტამების მიმართ, რაც საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს ბაქტერიების ფაგოტიპები სახეობის შიგნით [36]. ვირულენტური ფაგების გამოყენება ტიპირებისათვის არ მიიჩნევა მიზანშეწონილად, რადგან ისინი ხასიათდებიან შედარებით მაღალი აქტივობითა და ფართო დიაპაზონით. ამ თვისების გამო შტამების დიფერენცირება და ფაგოტიპების განსაზღვრა შეუძლებელი ხდება [149;202].

ფაგოტიპირება, ეს არის მეთოდი, რომლის საშუალებითაც ხდება ბაქტერიის იდენტიფიცირება სახეობის, შიდასახეობრივ, ან სეროტიპების დონეზე, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს ეპიდემიოლოგიური ანალიზისთვის და ინფექციური დაავადების სწრაფი დიაგნოსტიკისთვის. ფაგოდიაგნოსტიკა ბაქტერიის იდენტიფიკაციის და ინდიკაციის საშუალებაა, რომელიც ემყარება ფაგის სპეციფიურ ლიზისის ყველა შესაძლებლობას ჰომოლოგიური ბაქტერიების მიმართ [122;150].

აქედან გამომდინარე, ფაგოტიპირება როგორც ერთ-ერთი მეთოდი დიფერენციაციისა და იდენტიფიკაციისა, საშუალებას იძლევა სწრაფად და ზუსტად განსაზღვროს საკვლევი ბაქტერია არა მხოლოდ განსაზღვრულ სახეობამდე, არამედ სახეობებს შორის სხვადასხვა ფაგოტიპად.

თავი 2. კვლევის ობიექტები და მეთოდები

2.1. მასალები:

1. ბაქტერიული შტამები. კვლევის ობიექტებად გამოყენებული იყო გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული, ასევე სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ბაქტერიოლოგიური ლაბორატორიის მიერ და საქართველოს დაავადებათა

კონტროლის ცენტრში გამოყოფილი შტამები, აგრეთვე ლუიზიანას სახელმწიფო უნივერსიტეტში (აშშ) არსებული ბრუცელოზური შტამები. მთლიანობაში კვლევებში გამოყენებულ იქნა 146 ბაქტერიული იზოლატი. გამოყოფისა და წყაროს მიხედვით შტამები სხვადასხვა ჯგუფებად დაიყო:

1) გ. ელიავას ინსტიტუტის სამუზეუმო 36 შტამი, გამოყოფილი სხვადასხვა წლებში დაავადებული ცხოველებიდან და ადამიანებიდან.

2) დაავადებათა კონტროლის ცენტრში ბრუცელოზით დაავადებული ადამიანებიდან გამოყოფილი 42 შტამი,

3) სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში მსხვილფეხა და წვრილფეხა ცხოველებიდან გამოყოფილი 31 შტამი,

4) ლუიზიანას (აშშ) სახელმწიფო უნივერსიტეტის მუზეუმში არსებული 37 შტამი.

2. ბაქტერიოფაგები. კვლევისას ასევე, გამოყენებულ იქნა გ. ელიავას სახ.

ინსტიტუტის ფაგებისა და კულტურათა კოლექციაში არსებული ფაგები და ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევების დროს გამოყოფილი 2 ახალი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგი.

3. ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკომგრძობელობის დასადგენად

გამოყენებულ იქნა Becton, Dickinson and Company (აშშ)-ისა და Benex (ირლანდია)- ის

მიერ წარმოებული ანტიბიოტიკების დისკები: Penicillin (10 µg); Kanamycin (30µg);

Rifampicin (30 µg); Gentamycin (10 µg); Ciprofloxacin (5 µg); Streptomycin (10 µg);

Tetracyclin (30 µg); Erythromycin (15 µg); Trimethoprim (5 µg); Ofloxacin (5 µg);

Chloramphenicol (30 µg); Tobramycin (10 µg); Doxycyclin (30 µg); Cefinase ზ.

4. ბრუცელოზურ კულტურებზე და ფაგებზე მუშაობისას გამოყენებულ იქნა შემდეგი ნიადაგები და რეაქტივები:

- 1) Brucella – ბულიონი (Liofilchem Diagnostici);
- 2) Brucella – აგარი (Liofilchem Diagnostici);
- 3) Brucella Base – ბულიონი (Liofilchem Diagnostici);
- 4) Brucella – აგარი (EMD);
- 5) Brucella Selective Medium Base (Himedia);
- 6) Tryptic Soy Broth (Liofilchem Diagnostici ;and Bacto);
- 7) Tryptic Soy – აგარი (Liofilchem Diagnostici ;and Difco);
- 8) Brain Heart Infusion – ბულიონი (Liofilchem Diagnostici);
- 9) Brain Heart Infusion – აგარი (Liofilchem Diagnostici);
- 10) Bacto Heart Infusion – ბულიონი (BBL);
- 11) Schaedler – აგარი (BBL);
- 12) Bacto – აგარი (Difco);
- 13) Calf Bovine Serum (CELLect);
- 14) Cultural Media –Supplements (Oxoid);
- 15) Catalase – Becton, Dickinson and Company (Difco/BD);
- 16) Oxidase – Becton, Dickinson and Company (Difco/BD);
- 17) Urea Slant – Medical Device Prod;
- 18) TSI Slant – Medical Device Prod.

5. ფილტრები: Millipore - მემბრანული სტერილური ფილტრები ფორების ზომით: 0,45µ და 0,22µ.

6. გამოყენებული საღებავები და სხვა დამხმარე მასალა:

გრამის წესით მიკროორგანიზმთა შესაღები ნაკრები (Gram Staining Kit-Fluka);

ნეიტრალური აკრიფლავინი (Sigma A-8126);

გოგირდწყალბადის ტესტის სტრიპები (Sigma – Fluka 06728);

0,5%-იანი ნატრიუმის ჰიპოქლორიტის ხსნარი;

70%-იანი და 96%-იანი ეთანოლი;

ქლოროფორმის ხსნარი;

8 მოლარული შარდოვანას ხსნარი;

4 მოლარული NaCl -ის ხსნარი;

0,85%-იანი ფიზიოლოგიური ხსნარი;

ანტიფაგური შრატი;

ბრუცელოზური დიაგნოსტიკუმი.

7. ელექტრონული მიკროსკოპი – JEO, მოდელი JEM – 100 SX.

2.2. მეთოდები:

Brucella შტამების შესასწავლად გამოყენებული იქნა შემდეგი კლასიკური მეთოდები [11]:

1. ბაქტერიული უჯრედების შეღებვა გრამის მეთოდით;

2. ბაქტერიული უჯრედების მორფოლოგიის შესწავლა სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით.

3. ბრუცელოზური შტამების ბიოქიმიური თვისებების შესწავლა:

მგრძნობელობა ანილინის საღებავების მიმართ.

ბრუცელების დიფერენცირებისათვის გამოიყენება Huddleson–ის მიერ შემოთავაზებული ბაქტერიოსტატიკული მეთოდი - მგრძნობელობა ანილინის საღებავების მიმართ, კერძოდ ფეძე ფუქსინისა და თიონინის მიმართ.

ბაქტერიოსტატიკული მეთოდით ბრუცელების სახეობების დიფერენცირება შესაძლებელია როგორც ნახევრადთხიერ აგარზე (მაიერ-ცობელის მეთოდი), ასევე მყარ საკვებ არეზე, ორი საღებავის - ფუქსინის და თიონინის დამატებით. საღებავის სამუშაო დოზად ითვლება ნიადაგში საღებავის ისეთი კონცენტრაცია, რითაც შესაძლებელია ბრუცელების ეტალონური შტამების ზუსტი დიფერენცირება. აგარიანი საკვები არეს გაღობისას, საღებავები ემატება ისეთი რაოდენობით, რომ ნიადაგში მიღებულ იქნას საჭირო კონცენტრაცია (1;25 000; 1;50 000; 1;100 000). შემდეგ აგარიზებული არე ჩამოისხმება პეტრის ფინჯნებზე და შრება. 48 საათიანი აგარიანი კულტურით და 0,1 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარით მზადდება სუსპენზია. მარყუჟის საშუალებით ემულგირებული კულტურა გაითესება საღებავებიან

ნიადაგებზე. ფინჯნები თავსდება თერმოსტატში 37°C-ზე. შედეგებს ამოწმებენ 24, 48, 72 საათის შემდეგ.

4. ბრუცელოზური შტამების შემოწმება კატალაზურ, ოქსიდაზურ და ურეაზულ აქტივობაზე [47]

კატალაზური აქტივობის ტესტი: სასაგნე მინაზე ათავსებენ კატალაზას რეაგენტის 1 წვეთს და მასში შეაქვთ 24 საათიანი მიკრობის ერთი კოლონია. შედეგი მოწმდება მაშინვე. დადებით შედეგად ითვლება მიკრობის მიერ ჟანგბადის ბუშტუკების წარმოქმნა. კონტროლისათვის გამოიყენება ცნობილი დადებითი რეაქციის ტესტი.

ოქსიდაზური აქტივობის ტესტი: ფილტრის ქაღალდზე 1 წვეთ ოქსიდაზურ რეაქტივს ემატება 24 საათიანი მიკრობის ერთი კოლონია (დადებითია რეაქცია, თუ წვეთი გალურჯდება). ტესტის სიზუსტის დასადგენად გამოიყენება დადებითი კონტროლის ტესტი.

ურეაზული აქტივობის ტესტი: კრისტენსენის ნიადაგს ემატება შარდოვანას 20%-იანი ხსნარი ისეთი რაოდენობით, რომ მისი საბოლოო კონცენტრაცია 2%-ს შეადგენს. ნიადაგის pH დაყვანილია 6,8-6,9 მდე. ასეთ დაირიბებულ ნიადაგში შეაქვთ 24 საათიანი მიკრობის ერთი კოლონია. სინჯარებს ათავსებენ თერმოსტატში 37°C-ზე. შედეგებს ამოწმებენ 30 წუთიდან - 24 საათამდე. თუ რეაქცია დადებითია ჩნდება მოწითალო-მოიისფრო შეფერილობა. უარყოფითი რეაქციის დასადასტურებლად გამოიყენება ჩვეულებრივი აგარიანი სინჯარა.

5. ბრუცელოზური შტამების შემოწმება გოგირდწყალბადის წარმოქმნის უნარზე.

ნახშირწყლის შემცველ არეში (TSI) მარყუჟის საშუალებით შეაქვთ ფიზიოლოგიურ ხსნარში სუსპენდირებული კულტურა, თავსახურისა და სინჯარას შორის თავსდება ტყვიის აცეტატიანი ფილტრის ქაღალდი (სტრიპი). ინკუბაცია ხდება 37°C-ზე. შედეგები მოწმდება 24 საათის შემდეგ. დადებით რეაქციაზე მეტყველებს ფილტრის

ქალაქის გაშვება. უარყოფითი კონტროლისათვის გამოიყენება TSI სინჯარა სტრიპით.

6. ბრუცელოზური შტამების სეროლოგიური გამოკვლევა.

აკრიფლაზინის ტესტი: ნეიტრალური აკრიფლაზინის ხსნარს (10მგ/10მლ დისტ. წყალზე) მცირე მოცულობით (1წვეთი) აწვეთებენ სასაგნე მინაზე, მარყუჟის მეშვეობით მიკრობის კოლონია შეაქვთ და ამ ხსნარში ახდენენ მის რესუსპენდირებას. აგლუტინაციის რეაქციას აკვირდებიან მაშინვე, რაც შეუიარაღებელი თვალით ჩანს. ტესტის სიზუსტის დასადგენად საჭიროა დაიდგას გლუვი და მარცვლოვანი კოლონიების მქონე მიკროორგანიზმების კონტროლი. აკრიფლაზინში ხდება მარცვლოვანი კოლონიების აგრეგაცია - შეწყება.

7. ბაქტერიული შტამების ანტიბიოტიკომგრძნობელობის დადგენა დისკ-დიფუზური მეთოდით [38;49].

აგარიან ფინჯანზე ესხმევა 1 მლ 24 საათიანი ბულიონიანი კულტურა. ფინჯნების მცირეოდენი გაშრობის შემდეგ აგარზე თავსდება სხვადასხვა ანტიბიოტიკით გაჟღენთილი დისკები. 37°C-ზე ფინჯნების 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ, მოწმდება გამოსაკვლევ კულტურის დისკის ირგვლივ ზრდის დათრგუნვის ზონა, თვით დისკის ზონის ჩათვლით. სხვადასხვა ანტიბიოტიკის დისკები 5-დან 300მკგრ-მდე პრეპარატს შეიცავენ. სხვადასხვა ანტიბიოტიკის მიერ ბაქტერიის ზრდის დათრგუნვის ზონის მაჩვენებელი განსხვავებულია და შედეგების ინტერპრეტაცია ხდება სტანდარტული ტესტ-შტამის ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძნობელობის მაჩვენებლებიდან. ამ მაჩვენებლების მიხედვით, შტამების მგრძნობელობა ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი კლასიფიცირებულ იქნა როგორც მგრძნობიარე (S), ნაკლებ მგრძნობიარე (I) და რეზისტენტული (R). ყოველი ანტიბიოტიკისათვის კონტროლად აიღება სტანდარტული ტესტ-კულტურა.

ცხრილი #2. ანტიბიოტიკების მოქმედების შეფასების კრიტერიუმი „Becton, Dickinson and Company“-ს მიხედვით

#	ანტიბიოტიკების დისკები	რეზისტენტული (R)	საშუალო (I)	მგრძობიარე (S)
1	Penicillin (10µg)	<8	8-28	>29
2	Kanamycin (30µg)	<15	15-16	>17
3	Streptomycin (10µg)	<11	12-14	>15
4	Gentamycin (10µg)	<14	14-15	>16
5	Tobramycin (10µg)	<17	17-18	>19
6	Ciprofloxacin (5µg)	<19	19-21	>22
7	Ofloxacin (5µg)	<16	16-21	>22
8	Tetracyclin (30µg)	<17	17-18	>19
9	Doxycyclin (30µg)	<17	17-18	>19
10	Erythromycin (15µg)	<17	17-18	>9
11	Rifampicin (30µg)	<14	14-18	>19
12	Cefinase β	<19	19-21	>22
13	Chloramphenicol (30µg)	<19	19-22	>23
14	Trimethoprim (5 µg)	<10	11-15	>16

8. ბაქტერიული შტამებიდან ბაქტერიოფაგის გამოყოფა

ბაქტერიოფაგის გამოყოფა ფისკას მეთოდით:

ფაგის გამოსაყოფად გამოყენებულ იქნა ფისკას მეთოდი: 96 საათიანი ბულიონიანი კულტურა ესხმება პეტრის აგარიან ფინჯანზე გაზონის სახით, ზედმეტი სუსპენზია ამოიტუმბება პიპეტით. ფინჯნის გამრობის შემდეგ გაზონზე აწვეთებენ გამოსაკვლევ კულტურას (ან ფინჯანზე გამოსაკვლევ კულტურით გავლელულ ხაზებზე აწვეთებენ 96 საათიან ბულიონიან კულტურას), ფინჯნების ინკუბირებას ახდენენ თერმოსტატში 37°C-ზე 72 საათის განმავლობაში. ფაგის გამოვლენის შემთხვევაში აღინიშნება ლიზისის ზონა.

ბაქტერიული შტამების დასხივება ულტრაიისფერი სხივებით ბაქტერიოფაგების გამოყოფის მიზნით: ბაქტერიული კულტურის სუსპენზიის დასხივებისათვის გამოყენებულ იქნა ულტრაიისფერი ნათურა (UVLS-28EL), ტალღის სიგრძით 254 ნმ. ულტრაიისფერი ნათურის ეფექტურობის შესამოწმებლად გამოყენებულია T2 ფაგი.

დასხივების ოპტიმალური რეჟიმის დასადგენად, რომლის დროსაც შტამების 50%-ს სიცოცხლისუნარიანობა შენარჩუნებულია, ტარდება დასხივება დროის სხვადასხვა ექსპოზიციით: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 და 40 წმ. მზადდება კულტურების სუსპენზია ბუფერულ (ან ფიზიოლოგიურ) ხსნარში 5×10^8 უჯრ/მლ – კონცენტრაციით. კულტურის ჩამონარეცხი ცენტრიფუგირდება 5000 გ – 30წთ-ის განმავლობაში, სუპერნატანტის მოცილების შემდეგ ბაქტერიულ ნალექს ისევ უმატებენ ფიზიოლოგიურ ხსნარს. პროცედურა მეორდება ორჯერ. ნალექის 5×10^8 უჯრ/მლ კონცენტრაციამდე ბუფერის ხსნარში რესუსპენზირების შემდეგ, ამ სუსპენზიის 5 მლ ესხმევა პეტრის ფინჯანზე, რომლის დასხივებაც ხდება ულტრაიისფერი სხივებით დროის სხვადასხვა ხანგრძლივობით. დასხივებული მასალის 0,1 მლ თავსდება აგარიანი ფინჯანის ზედაპირზე და ნაწილდება შპადელის მეშვეობით. თერმოსტატში 37°C -ზე 72-96 საათის ინკუბირების შემდეგ დგინდება გაზრდილი კოლონიების რაოდენობა. პარალელურად ითვლება კონტროლისათვის აღებული დაუსხივებელი კულტურის უჯრედების რაოდენობა. დასხივებულ კულტურას ემატება 5 მლ ბულიონი და თავსდება თერმოსტატში 37°C -ზე რამდენიმე დღით (4-10). შემდეგ მოწმდება ფაგის არსებობა გრაციას მეთოდით [11].

9. ბაქტერიოფაგების გამოყოფა ჩამდინარე წყლებიდან მიმდინარეობდა ადამსის მიერ აღწერილი მეთოდით [11].

საკვლევ მასალას, რომელიც სავარაუდოდ შეიცავს ბაქტერიოფაგს, ცენტრიფუგირდება 10 წუთის განმავლობაში (3000g) მსხვილი ნაწილაკების მოსაცილებლად. ჩამდინარე წყლის ნალექზედა სითხის 90 მლ-ს ემატება 10მლ კონცენტრირებული ბულიონი და 1მლ წინასწარ შერჩეული ინდიკატორული

კულტურების ნარევი, რომლის მიმართაც აქტიური ბაქტერიოფაგები უნდა გამოიყოს. თერმოსტატში 37°C-ზე 18 საათის ინკუბირების შემდეგ, მასალა უნდა დაცენტრიფუგირდეს 5000გ-ზე 30-40 წუთის განმავლობაში და სუპერნატანტს დაემატოს 2-3 წვეთ ქლოროფორმი. შემდგომ მიღებულ ფილტრატები მოწმდება ფაგის შემცველობაზე სხვადასხვა ბრუცელოზურ შტამებზე დაწვეთებით.

10. ბაქტერიოფაგების შესასწავლად გამოყენებული მეთოდები [11]

ბაქტერიოფაგების აქტივობის დადგენა თხევად საკვებ არეში აპელმანის მეთოდით [82]: 4,5 მლ ბულიონიან სინჯარებში ხდება საკვლევი პრეპარატების თანმიმდევრული, 10 ჯერადი განზავება (10^{-1} -დან 10^{-6} -მდე). ყოველ სინჯარაში ემატება 0,05 მლ შტამის ბულიონიანი კულტურა (5×10^8 უჯრედი მლ-ში კონცენტრაციით). სინჯარები თავსება თერმოსტატში 37°C-ზე საინკუბაციოდ. პარალელურად იდგმება მიკრობული კულტურის და ფაგის კონტროლები. რეზულტატი მოწმდება 6-24 საათის შემდეგ. ბაქტერიოფაგის აქტივობა განისაზღვრება გამოსაკვლევ სინჯარებში გამჭირვალობის ხარისხის მიხედვით, კულტურის კონტროლთან შედარებით (საკონტროლო სინჯარებში უნდა აღინიშნებოდეს კულტურის ნორმალური ზრდა).

აპელმანის მეთოდით [82], ფაგის ტიტრი არის ფაგის უმაღლესი განზავება, მისი ის უმცირესი რაოდენობა, რომელიც თრგუნავს ტესტ-კულტურის ზრდას მოცემული ცდის პირობებში. ამ დროს მიღებული სიდიდე გამოიხატება 10-ის უარყოფითი ლოგარითმით, სადაც ხარისხი ფაგის განზავების მაჩვენებელია. ზოგადად, აქტიური ბაქტერიოფაგის საშუალო ტიტრი შეადგენს 10^{-7} (1/10 000 000).

ბაქტერიოფაგების ტიტრის დადგენა მყარ საკვებ არეზე გრაციას მეთოდით [135]:

მეთოდი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს 1 მლ საკვლევ სითხეში ბაქტერიოფაგის აქტიური კორპუსკულების რაოდენობა. საკვლევ ფაგს ანზავებენ აპელმანის მეთოდით. სათანადო განზავებიდან ფაგის სუსპენზიის 0,1 მლ გადააქვთ

ცალკეულ სინჯარებში, რომელსაც ემატება ტესტ-კულტურის 0,1 მლ და 2,5-3 მლ 0,7%-იანი გამლვალ და 45°C- მდე გაციებული აგარი. სინჯარებს აღნიშნული ნარევით სწრაფად ანჯღრევენ და შიგთავსს თანაბრად ანაწილებენ 1,5%-იან ბრუცელა აგარიან პეტრის ფინჯნებზე. 30 წთ-ის შემდეგ ფინჯნებს საინკუბაციოდ ათავსებენ თერმოსტატში 37°C-ზე. რეზულტატი მოწმდება 18-24 საათის შემდგომ. ფაგის ტიტრი ისაზღვრება ფაგის ნეგატიური კოლონიების დათვლით. იმისათვის, რომ დადგინდეს ფაგის ნაწილაკების რიცხვი 1 მლ ფაგოლიზატში, გამოიყენება სპეციალურ ფორმულა (1):

$$n = Y \times X \quad (1)$$

სადაც: n - ფაგის ტიტრია,

Y - ფაგის ნეგატიური კოლონიების რიცხვი,

X - ფაგის განზავება ფინჯანზე, რომელზეც ხდება ნეგატიური კოლონიების აღრიცხვა [11].

გრაციას ორშრიანი მეთოდი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ფაგის ტიტრის ერთეული სიზუსტით. ამასთან, შესაძლებელია ფაგების ნეგატიური კოლონიების მორფოლოგიის მიხედვით მისი სხვადასხვა კლონების დიფერენცირება.

ბაქტერიოფაგების გამოვლენა, ლიზისური აქტივობის და სპექტრის განსაზღვრა - მყარ საკვებ არეზე წერტილოვანი ტესტირების მეთოდით ("Spot-Test") [98]:

ინდიკატორული შტამების ბულიონიანი კულტურის 0,2 მლ ურევინ 2,5 მლ ნახევრად თხიერ (0,7%) აგარს და გადააქვთ პეტრის ფინჯნებზე, რომლებზეც წინასწარ არის შემოხაზული 1 სმ-ს დიამეტრის წრეები. აგარის გამყარების შემდეგ (20 წთ), საკვლევი ფილტრატების 10⁻², 10⁻⁴, 10⁻⁶, 10⁻⁸ განზავებებს 0,01 მლ მოცულობით აწვეთებენ შემოხაზულ წრეებში. წვეთების გამრობის შემდეგ ფინჯნები თავსდება ინკუბირებისათვის თერმოსტატში 37°C-ზე 18-24 საათის განმავლობაში. ფაგის არსებობის შემთხვევაში ბაქტერიულ ნაზარდზე აღინიშნება ლიზისური უბნების

არსებობა. “Spot-Test”-ი საშუალებით საზღვრავენ გამოსაკვლევი ფილტრატის აქტიურობის ხარისხს.

11. ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტიურობისა და სპექტრის განსაზღვრა [41].

ბაქტერიოფაგების სკრინინგისათვის ვიყენებდით კრეიჯის მეთოდს ე.გ. მაყაშვილისა და თ.გ. ჭანიშვილის მოდიფიკაციით: ირიბ აგარიდან 18-24 სთ-იანი ინკუბირების შემდეგ ბაქტერიული კულტურის ჩამონარეცხი ზავდება 10-ჯერადად 5×10^8 უჯრ/მლ კონცენტრაციამდე და მის 1 წვეთს მარყუჟის საშუალებით ავლებენ პეტრის ფინჯანზე 1,5%-იან ბრუცელა აგარით, დიამეტრის პარალელური შტრიხების სახით. ბაქტერიული შტრიხების გაშრობის შემდეგ (15-20 წთ), მათზე აწვეთებენ საკვლევი ფაგის 0,05 მლ-ს. წვეთების გაშრობის შემდეგ ფინჯანებს ვათავსებდით თერმოსტატში 37°C-ზე, 18-24 საათიანი ინკუბაციისათვის. ფაგის არსებობის შემთხვევაში ბაქტერიულ ნაზარდზე აღინიშნება ლიზისური უბნები.

ბაქტერიოფაგების ლიზისური აქტიურობის, ანუ ბაქტერიოფაგების მიმართ ბაქტერიული შტამის მგრძობელობის, ლიზისური ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებული აღნიშვნები მოცემულია #3 ცხრილში.

ცხრილი # 3. ბაქტერიული შტამების ფაგებისადმი სენსიბილობის აღნიშვნები.

ფაგებისადმი ბაქტერიული შტამების მგრძობელობის ხარისხი	ბაქტერიული ლიზისის ხარისხის აღნიშვნა
შტამის სრული ლიზისი (მოქმედების უბანი სრულიად გამჭირვალეა)	CL
შტამის მეორადი ზრდა (მოქმედების უბანი დაბინდულია)	SCL
შტამის არასრული ლიზისი (ლიზისური უბნები წვრილი წერტილების სახითაა წარმოდგენილი)	TV
შტამი მდგრადია ფაგისადმი (რეზისტენტულია)	R

12. ბაქტერიოფაგების გამრავლება

ბაქტერიოფაგების გამრავლება კონცენტრირების გზით (ფაგების კონცენტრატების მომზადება) [140]:

ფაგების კონცენტრატების მომზადება შესაძლებელია პეტრის ფინჯნებზე ორშრიანი აგარის მეთოდით. მიღებული კონცენტრატების გასუფთავება ხდება დიფერენციული ცენტრიფუგირების მეთოდით, 5000გ-ზე [60].

13. ბაქტერიოფაგების სეროლოგიური ნათესაობის შესწავლა [11].

ბაქტერიოფაგების სეროლოგიური დახასიათება ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ტესტია ბაქტერიოფაგების ტაქსონომიის და ნათესაობის დასადგენად, როელიც შესაძლებელია სეროლოგიური რეაქციით. კვლევა ორ ეტაპად ხორციელდება: პირველ ეტაპზე მიიღება სპეციფიკური ანტიფაგური შრატი ლაბორატორიული ცხოველების იმუნისაციის გზით, მეორე ეტაპზე ბაქტერიოფაგების შესწავლა იმუნური ანტიფაგური შრატებით ნეიტრალიზაციის რეაქციის მეშვეობით.

ბაქტერიოფაგების ნეიტრალიზაციის რეაქცია:

ანტიფაგური შრატით ფაგების ნეიტრალიზაციის რეაქცია სტანდარტული მეთოდით [11]: 0,1 მლ ბაქტერიოფაგის სუსპენზიას (ტიტრით 1×10^7 ნაწ/მლ), ემატება 0,9 მლ შრატი, გარკვეული განზავებით (1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000). დროს გარკვეულ ინტერვალში (5, 10, 15, 20, 30 წთ) სინჯების 0,1 მლ რაოდენობით აზავებენ 100-ჯერ. შემდგომ, ამ განზავებიდან 0,1 მლ გადააქვთ პეტრის ფინჯნებზე ბაქტერიულ კულტურასთან ერთად, ორშრიანი აგარის მეთოდით. პარალელურად იდგმევა ფაგის კონტროლი, რომელშიც ანტიფაგური შრატის ნაცვლად ფიზიოლოგიურ ხსნარია, ან საკვები ბულიონი. პეტრის ფინჯნებს საინკუბაციოდ ათავსებენ თერმოსტატში 37°C -ზე. 18-24 სთ-ის შემდეგ თითოეულ ფინჯანზე აღრიცხავენ ბაქტერიოფაგის ნეგატიური კოლონიების რაოდენობას.

ნეიტრალიზაციის სიჩქარის კონსტანტა გამოითვლება სპეციალური ფორმულით:

$$K = 2,3 D/t \times \log p_0/p_t \quad (2)$$

სადაც, P_0 – ფაგის რაოდენობა დროის საწყის მომენტში,

P_t - ფაგის რაოდენობა t დროისათვის;

D - ანტიფაგური შრატის განზავება

K – ნეიტრალიზაციის სიჩქარის კონსტანტა (წთ-1).

14. ბაქტერიოფაგის პატრონ უჯრედთან ურთიერთქმედების ფაზების კვლევა [11]:

ფაგის ადსორბცია ბაქტერიებზე ხორციელდება სიჩქარით, რომელიც პროპორციულია ფაგისა და ბაქტერიების კონცენტრაციის. იგი დამოკიდებულია აგრეთვე ტემპერატურაზე, საკვები არის სიბლანტეზე და ბაქტერიების სიცოცხლისუნარიანობაზე. უცვლელ გარემო პირობებში ფაგის ბაქტერიულ უჯრედზე ადსორბციის სიჩქარე გამოისახება სპეციალური ფორმულით [154]

$$K = 2,3/Bt \times \log p_0/p_t \quad (3)$$

სადაც, P_0 – ფაგის რაოდენობა დროის საწყის მომენტში,

P_t - არადსორბირებული ფაგის რაოდენობა t დროისათვის;

B – ბაქტერიების კონცენტრაცია 1 მლ-ში;

K – ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა (მლ/წთ).

15. ბაქტერიოფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლი

ბაქტერიოფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლი შესწავლილ იქნა ელისისა და დელბრუკის მიერ მოწოდებული მეთოდით [126].

ადსორბცია: ფაგის ლიზატი 1×10^7 ნაწ/მლ და ბაქტერიული შტამი 1×10^8 ნაწ/მლ თანაბარი რაოდენობით (1:1), თავსდება 37°C -ზე წყლის აბაზანაში და სინჯარები იღება დროის გარკვეულ ინტერვალში (0, 3, 5, 7, 10, 12 წთ): 0,1 მლ სინჯი შეიტანება 9,9 მლ ბულიონში, ემატება 0,4 მლ ქლოროფორმი და 10 წუთის განმავლობაში ყოვნიდება ცინულში.

16. ბაქტერიოფაგების ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შესწავლა: ოსმოსური შოკი, ქლოროფორმისა და შარდოვანას მოქმედება, თერმოინაქტივაცია, ულტრაისფერი სხივების მოქმედება.

16.1. ბაქტერიოფაგების მგრძობელობის განსაზღვრა ოსმოსური შოკის მეშვეობით ოსმოსური შოკის ზემოქმედების განსაზღვრა ფაგების მგრძობელობაზე შესწავლილ იქნა ანდერსონის (1953) მეთოდიკით [79].

მეთოდიკა: საკვლევი ფაგი შეაქვთ 4 მოლარულ ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში და ამ ხსნარის 0,1 მლ გადააქვთ სინჯარაში, რომელსაც აყოვნებენ 15 წთ-ს 37°C -ზე. შემდეგ სწრაფად უმატებენ 10 მლ დისტილირებულ წყალს და ტიტრავენ ფაგს. კონტროლად გამოიყენება ფაგი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარი იგივე რაოდენობით [22;79].

16.2. ბაქტერიოფაგების ინაქტივაცია შარდოვანას გამოყენებით

შარდოვანას მაინაქტივირებელი მოქმედება შესწავლილია ბერნეტის მეთოდიკის მიხედვით. 8 მოლარულ შარდოვანას ხსნარის 9,9 მლ-ში შეაქვთ 0,1 მლ საკვლევი ფაგის სუსპენზია კონცენტრაციით 10^8 - 10^9 ნაწ/მლ და საინკუბაციოდ ათავსებენ 37°C -ზე, 1 საათის განმავლობაში. ყოველ 20 წუთში აიღება სინჯები ფაგის ცხოველყოფელობის შესამოწმებლად. ფაგის კონტროლად გამოყენებულია სინჯი 0 წუთზე, რომელსაც შარდოვანას ნაცვლად ემატება საკვები ბულიონი [22;93].

16.3. ბაქტერიოფაგების თერმონაქტივაცია [22]

ფაგური ნაწილაკების მიერ თბოგამძლეობის გამოსავლენად სინჯარაში შეაქვთ 4,5 მლ საკვები ბულიონი და აყოვნებენ თერმოსტატში 15-20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ ემატება 0,5 მლ ფაგის სუსპენზია, ტიტრით 10^7 ნაწ/მლ. გარკვეული დროის განმავლობაში (10, 20, 30წთ) ამ სინჯარიდან აღება სინჯი 0,5 მლ-ის ოდენობით და სწრაფად გადაიტანება წინასწარ გაციებულ ბულიონში და იტიტრება ფაგი. შედეგად, ირკვევა აქტიური ფაგის პროცენტი, რომელსაც ადარებენ ფაგის კონტროლს. ფაგის ტემპერატურული ინაქტივაცია ექვემდებარება პირველი რიგის რეაქციის კინეტიკას, საიდანაც გამოითვლება ფაგის ინაქტივაციის სიჩქარის კონსტანტა ფორმულით:

$$K=2,3/t \times \log P_0/P \quad (4)$$

სადაც, P_0 – ფაგის კონტროლი,
 P – ფაგის ტიტრი ცდის შემდეგ,
 t - დრო,
 K - კონსტანტა

16.4. ბაქტერიოფაგების ინაქტივაცია ქლოროფორმით

მეთოდიკა: 4,5 მლ საკვებ ბულიონში შეაქვთ 0,5 მლ ფაგის სუსპენზია, ტიტრით 1×10^9 ნაწ/მლ და ემატება 0,2 მლ ქლოროფორმი. სინჯების აღება ხდება გარკვეული დროის მანძილზე (10წთ, 1სთ, 2სთ, 3 სთ, 24სთ, 48სთ, 72სთ) და იტიტრება ფაგი.

16.5. ბაქტერიოფაგებზე ულტრაიისფერი სხივების მოქმედება

ბაქტერიოფაგების დასხივებისათვის გამოიყენება სხვადასხვა ულტრაიისფერი ნათურა. კონკრეტულ შემთხვევაში გამოყენებულია ულტრაიისფერი ნათურა

(UVLS-28EL P/N 95-0201-02 CA USA) ტალღის სიგრძით 254ნმ, დამორება ობიექტს შორის 18 სმ.

მეთოდიკა: საკვლევი ფაგი (5×10^8 ნაწ/მლ) განზავებული 1:100 ფოსფატურ ბუფერში (PH 7,0) და ისხმევა პეტრის ფინჯანზე 5 მლ ოდენობით. გარკვეული დროის ექსპოზიციის დასხივების შემდეგ აიღება სინჯები სიბნელეში, ფოტორეაქტივაციის თავიდან ასაცილებლად [124]. სუსპენზია ზავდება კორპუსკულების თვლად რაოდენობამდე და იტიტრება ფაგი გრაციას მეთოდით. კონტროლად აღებულია T2 ფაგი, ულტრაიისფერი ნათურის სიმძლავრის განსაზღვრისათვის და ექსპერიმენტის სტანდარტულ პირობებამდე მისაყვანად [11].

ინაქტივაციის კონსტანტის გამოსათვლელად გამოიყენება ფორმულა:

$$K=2,3/t \times \log P_0/P \quad (4)$$

სადაც, P_0 – ფაგის კონტროლი,
 P – ფაგის ტიტრი ცდის შემდეგ,
 t - დრო,
 K - კონსტანტა

17. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების ინფიცირების ეფექტურობის შესწავლა ბრუცელას გვარის სხვადასხვა შტამებზე

ფაგების ინფიცირების ეფექტურობა განისაზღვრება სპეციალური ფორმულით:

$$E \text{ ეფექტურობა} = \frac{\text{ფაგის ტიტრი გამოსაკვლევ შტამზე}}{\text{ფაგის ტიტრი პატრონ-უჯრედზე}}$$

18. ელექტრონული მიკროსკოპია

ვირიონის მორფოლოგიის შესწავლას ვახდენდით ელექტრონული მიკროსკოპირების საშუალებით.

ბაქტერიოფაგების ელექტრონულ-მიკროსკოპიული გამოკვლევა ტარება ფაგების გასუფთავებული კონცენტრატების პრეპარატების ნეგატიური კონტრასტირებით [37]. ამისთვის კეთდება პრეპარატების დიალიზი, რის შემდეგაც ის გადააქვთ პარლოდიუმის აკვიან ბადეზე (ამილაცეტატური საფენი). ბადეს ათავსებენ 1%-იან ურანილ-აცეტატის ხსნარის (კონტრასტული ხსნარი) წვეთზე 1 საათის განმავლობაში, შემდეგ რეცხავენ დისტილირებული წყლით და აშრობენ ფილტრის ქაღალდზე [153;196]. ამის შემდეგ ახდენენ პრეპარატის მიკროსკოპირებას (JEO, მოდელი JEM – 100 SX).

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი კვლევის შედეგები

3.1. ბრუცელოზური შტამების მორფოლოგიის და ბიოქიმიური თვისებების შესწავლა

მუშაობის პროცესში, ჩვენს მიერ შემოწმებულ იქნა გ.ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული 36 ბრუცელოზური შტამის მორფოლოგია, კულტურალური თვისებები და ბიოქიმიურ-ფერმენტული აქტივობა. შესწავლილია აგრეთვე, დაავადებათა კონტროლის ცენტრში გამოყოფილი კლინიკური იზოლატები, სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ბაქტერიოლოგიური ლაბორატორიის მიერ ცხოველებიდან გამოყოფილი და აშშ-ს ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის სასოფლო-სამეურნეო ცენტრსა და სამკურნალო ვეტერინარიის დეპარტამენტში არსებული ბრუცელოზური შტამების ფაგომგრძნობელობა, სულ 146 ბრუცელოზური იზოლატი.

გ. ელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური შტამები გამოყოფის ადგილისა და წყაროს მიხედვით, მოიცავს სხვადასხვა რაოდენობის სახეობებს: *Brucella melitensis*-11, *Brucella abortus*-7, *Brucella suis*-18.

#4 ცხრილში აღნიშნულია გ.ელიავას ინსტიტუტში არსებული *Brucella* - შტამების სხვადასხვა დროს გამოყოფის წყარო და ადგილი.

კვლევების ჩატარებისას გამოყენებულ იქნა აგრეთვე, საქართველოს სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ბაქტერიოლოგიური ლაბორატორიის მიერ იზოლირებული ბრუცელოზური შტამები, რომლებიც გამოჰყვეს 2009-2011 წლებში მსხვილფეხა და წვრილფეხა ცხოველების სისხლიდან და რძიდან, ასევე დაავადებული ცხოველების აბორტირებული ნაყოფებიდან, სულ 31 შტამი.

დაავადებათა კონტროლის ცენტრში 2009-2011წწ-ში გამოყოფილი იყო საქართველოში დაავადებული პაციენტების სისხლიდან 42 ბრუცელოზური შტამი. აშშ-ს ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის სასოფლო-სამეურნეო ცენტრსა და სამკურნალო ვეტერინარიის დეპარტამენტის მიერ სხვადასხვა წლებში გამოყოფილი

ბრუცელოზური შტამები, როგორც მსხვილფეხა და წვრილფეხა ცხოველებიდან (ძროხა, ცხვარი), ზღვის ძუძუმწოვრებიდან, ასევე დაავადებული ადამიანებიდან. ფაგომგრძნობელობაზე 2010 წელს გამოკვლეულ იქნა 9, 2011 წლის მაისში – 13, 2011 წლის ნოემბერში – 15 ბრუცელოზური შტამი, სულ 37 იზოლატი. აღნიშნული შტამები გამოყენებულ იქნა ჩვენს მიერ ჩატარებული ფაგოტიპირების ცდებში.

გ.ელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში *Brucella*-ს ბაქტერიული უჯრედების მორფოლოგიის შესწავლით დადგინდა, რომ ბაქტერიები გარკვეული პოლიმორფიზმით ხასიათდებიან და წარმოადგენენ გრამუარყოფით ჩხირებს, ან კოკო-ბაცილებს. ნაცხებში განლაგებულია ცალკეულად, ზოგჯერ წყვილებადაც. მიკრობული უჯრედის ზომა მერყეობს 0,5–დან – 1,5მდე მკმ.

Brucella-ს შტამები იზრდება 20-40°C ტემპერატურულ დიაპაზონში, ზრდის ოპტიმალური ტემპერატურა შეადგენს 36-37°C. მიუხედავად იმისა, რომ ბრუცელები აერობებია ან მიკროაეროფილებია, *B.abortus* -ს პირველადი გენერაციები იზრდებიან შენელებულად და საჭიროებენ CO₂-ის შემცველ გარემოს 1-3 კვირის განმავლობაში. ლაბორატორიული კულტურები იზრდებიან 24-48 საათის შემდეგ.

შესწავლილი *Brucella*-ს შტამები წარმოადგენენ ფაკულტატურ უჯრედშიდა პათოგენებს. იზრდებოდნენ გამდიდრებულ ნიადაგზე, რომელიც შეიცავს 5% სისხლის შრატს ან სისხლიან აგარზე. შტამების ზრდისას თხიერი საკვები ნიადაგი შეიმღვრევა და შეიმჩნევა ჰომოგენური ნალექი, არ წარმოქმნიან აპკს. მყარ საკვებ ნიადაგზე წარმოქმნიდნენ S ფორმის უფერულ ან თაფლისფერ ამობურცულ კოლონიებს, გარეგნულად სველი, გლუვი ან მარცვლოვანი სტრუქტურით და კიდეებით, ზომით 1-დან 5 მმ-მდე დიამეტრში. ბრუცელების სხვადასხვა სახეობები ხასიათდებიან მსგავსი მორფოლოგიით, ტინქტორული და კულტურალური თვისებებით. ამიტომ, ამ ნიშნებით მათი სახეობებად დაყოფა არ იძლევა სრულ სურათს. შემდგომი დიფერენცირებისათვის შესწავლილ იქნა ბრუცელოზური შტამების ბიოქიმიური აქტივობა, მათი ზრდის უნარი ნიადაგში სხვადასხვა ქიმიური

რეაგენტების დამატებით, აგრეთვე კატალაზური, ოქსიდაზური, ურეაზული აქტივობა და გოგირდწყალბადის წარმოქმნა.

ცხრილი #4. ბრუცელების გამოყოფის წყარო და ადგილი

#	გ. ელიავას ინსტიტუტში	არსებული Brucella	- შტამები
	<i>B. melitensis</i>	გამოყოფის წყარო	გამოყოფის ადგილი
1	130 m/z	ადამიანის სისხლი	გერმანია
2	254 m/z	მსხვილი რქოსანი	ინგლისი
3	238 m/z	ადამიანის სისხლი	თბილისი
4	70 m/z	უცნობია	ბულგარეთი
5	71 m/z	უცნობია	ბულგარეთი
6	238	ადამიანის სისხლი	თბილისი
7	237	ადამიანის სისხლი	თბილისი
8	63/9	რეფერენტული	ყაზახეთი (ალმა-ატა)
9	7	ადამიანის სისხლი	რუსეთი (მოსკოვი)
10	110	ადამიანის სისხლი	თბილისი
11	16M	უცნობია	უცნობია
	<i>B. abortus</i>		
12	19	ადამიანის პროფ. ვაქცინა	თბილისი
13	9	მსხვილი რქოსანი	რუსეთი (სარატოვი)
14	141	მსხვილი რქოსანი	რუსეთი (სარატოვი)
15	99	უცნობია	ინგლისი (ვეიბრიჯი)
16	64	ადამიანის სისხლი	თბილისი
17	544	საერთაშ. ეტალონი	ინგლისი (ვეიბრიჯი)
18	C68	ადამიანის სისხლი	თბილისი
	<i>B. suis</i>		
19	1 s/z	ადამიანის სისხლი	არგენტინა
20	52 s/z	ღორი	აშშ
21	76 s/z	ღორი	ჩეხეთი
22	153 s/z	ღორი	აშშ
23	175 s/z	ადამიანის სისხლი	ინგლისი
24	176 s/z	ღორი	ჩეხეთი
25	182 s/z	ღორი	ბულგარეთი
26	193 s/z	ღორი	იტალია
27	1330	უცნობია	რუსეთი (როსტოვი)
28	7 s	კურდღელი	პოლონეთი
29	8s	ღორი	პოლონეთი
30	15 s	ღორი	პოლონეთი
31	32 s	კურდღელი	პოლონეთი
32	35 s	ღორი	პოლონეთი
33	36 s	მსხვილი რქოსანი	პოლონეთი
34	7 sa	ღორი	პოლონეთი
35	11 sa	მსხვილი რქოსანი	პოლონეთი
36	14 sa	მსხვილი რქოსანი	პოლონეთი

ბრუცელების დიფერენცირებისათვის გამოვიყენეთ ჰედლსონის მიერ მოწოდებული მეთოდი. რომლის მიხედვით გარკვეული ლიპოპოლისაქარიდული სტრუქტურის და მეტაბოლიზმის მქონე სხვადასხვა სახეობები ანილინის საღებავების – თიონინისა და ფუძე ფუქსინის ნიადაგში არსებობის პირობებში განსხვავებულად იზრდებიან.

B. melitensis იზრდება საკვებ ნიადაგში ორივე კომპონენტის (თიონინი და ფუქსინი) არსებობისას. *B. abortus* - იზრდება მხოლოდ ფუძე ფუქსინიან ნიადაგზე, *B. suis* – კი პირიქით, კარგად იზრდება თიონინის შემცველ და ითრგუნება ფუქსინიან ნიადაგზე.

მუშაობის პროცესში ჩვენ გამოვიყენეთ მყარი საკვები არე, *Brucella* - 1,5% აგარიანი ნიადაგი. ცდის მიმდინარეობისას აღებულ იქნა თიონინის კონცენტრაცია საკვებ ნიადაგში 1 : 25 000 და 1 : 50 000; ხოლო ფუქსინის კონცენტრაცია შესაბამისად 1 : 50 000 და 1 : 100 000-ს შეადგენდა. შედეგები შემოწმებულ იქნა 24, 48 და 72 საათის შემდეგ.

კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ 36 ბრუცელოზური შტამიდან 11 იზრდება როგორც თიონინიან, ასევე ფუძე ფუქსინიან ნიადაგზე, რაც ადასტურებს, რომ ეს შტამები მიეკუთვნება *B. melitensis*. 7 შტამი დადებითია ფუძე ფუქსინის და უარყოფითია თიონინის მიმართ, ხოლო 18 შტამზე გამოვლინდა ფუძე ფუქსინიან ნიადაგის ბაქტერიოსტატული მოქმედება, თიონინიან ნიადაგზე იძლევა დადებით შედეგს. ჩატარებულმა ცდებმა გვიჩვენა, რომ 7 ბრუცელოზური შტამი წარმოადგენს *B. abortus* სახეობას, ხოლო 18 შტამი მიეკუთვნება *B. suis*.

როგორც ცნობილია, *B. melitensis*, *B. abortus* და *B. suis* – ის შტამები წარმოქმნიან ფერმენტ კატალაზას და ოქსიდაზას. ბრუცელოზური ბაქტერიების მიერ გამოყოფილი კატალაზა, იწვევს წყალბადის ზეჟანგის წყლად და ჟანგბადად დაშლას, რაც შეიმჩნევა ხილული ბუშტუკების წარმოქმნით. ზოგიერთ ბაქტერიას ახასიათებს ციტოქრომოქსიდაზის სისტემა, რომელიც ხელს უწყობს მოლეკულური ჟანგბადის შემცირებას. ელექტრონების ხელოვნური დონორის (ინდიკატორის)

გამოყენებისას წარმოქმნილი მუქი წითელი ფერის ნაერთი, ადასტურებს ციტოქრომოქსიდაზულ დადებით რეაქციას.

ჩვენს მიერ შესწავლილი გ. ელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ყველა 36 ბრუცელოზური შტამი კატალაზა და ოქსიდაზა დადებითია.

ზოგიერთი ბაქტერია, მათ შორის ბრუცელები გამოყოფენ ურეაზას, ენზიმს, რომელიც გარდაქმნის (ტუტე ბუნების) შარდოვანას ამონიუმად, წყლად და ნახშირორჟანგად. ამ ტუტე შენაერთის აღმოჩენა ხდება pH- ინდიკატორით, რომელიც ფუძე გარემოში ვარდისფერ შეფერილობას იძენს. ურეაზულ აქტივობის დასადგენად გამოვიყენეთ კრისტენსენის ნიადაგი. ცდის შედეგად ნიადაგმა ვარდისფერი შეფერილობა მიიღო. აღმოჩნდა, რომ გამოკვლეული შტამებიდან ბრუცელას 36 შტამს გააჩნია ურეაზული აქტივობა.

ზოგიერთი ბაქტერია ცილის დაშლისას გამოყოფს H₂S. გოგირდწყალბადი ტყვიის აცეტატიან ფილტრის ქაღალდზე (სტრიპზე) შავი ფერის ნაერთს წარმოქმნის. ტესტის დასადგენად, გამოყოფენ თუ არა ბრუცელები H₂S- ს, გამოვიყენეთ ნახშირწყლის შემცველი TSI ნიადაგი, რომელზედაც ბრუცელები არ იზრდება. ტესტის სიზუსტის შესამოწმებლად უარყოფითი კონტროლისათვის გამოვიყენეთ TSI მარტივი სინჯარა სტრიპით. როგორც კვლევებმა გვიჩვენა, *B. abortus*–ის და *B. suis* -ის ყველა შტამის მიერ წარმოიქმნა H₂S. *B. melitensis* –ს 11 შტამი იყო უარყოფითი ამ ნიშნის მიხედვით, არ შლიდა სუბსტრატს და არ გამოყოფდა გოგირდწყალბადს.

ბრუცელებს ახასიათებს კარგად გამოხატული ანტიგენური თვისებები, თუმცა სეროლოგიური თვისებების მიხედვით სხვადასხვა სახეობების დიფერენცირება გაძნელებულია.

ცხრილი #5. ბრუცელების სადიფერენციაციო ნიშნები

<i>Brucella</i> სახეობების რაოდენობა	ოქსიდაზა	კატალაზა	ურეაზა	აკრიფლა ვინი	აგლუტინაცია სპეციფიური შრატით	H ₂ S წარმოქ მნა	TSI ტეს ტი	საღებავების ბაქტერიოსტატუ-ლი მოქმედება	
								თიონინი	ფუმე ფუქსინი
<i>B.abortus</i> 7	+	+	+	-	+	+	-	-	+
<i>B.melitensis</i> 11	+	+	+	-	+	-	-	+	+
<i>B.suis</i> 18	+		+	-	+	+	-	+	-

მიკრობის სეროლოგიური იდენტიფიკაცია შევისწავლეთ ჰედლსონისა და რაიტის რეაქციის მეშვეობით, სადაც ანტიგენად გამოვიყენეთ *Brucella*-ს სამუხეუმო შტამები და სააგლუტინაციო სპეციფიური შრატი. შრატის შესამოწმებლად გამოყენებულ იქნა ბრუცელას მზა დიაგნოსტიკუმი.

სეროლოგიური ანალიზი ჰედლსონის რეაქციის მიხედვით: რეაქცია თავსდება სასაგნე მინაზე, რომელზედაც მიკროპიპეტით შეაქვთ შრატი: 0,01, 0,02, 0,04 და 0,08 მლ ოდენობით. პირველ სამ დოზას ემატება გამოსაკვლევ კულტურა, ხოლო წვეთს, რომელიც შრატის კონტროლს წარმოადგენს (0,03მლ), ემატება ფიზიოლოგიური ხსნარი. თითოეული წვეთი აირევა მინის წკირით, შემდეგ 2 წუთის განმავლობაში შეათბობენ 37°C-ზე. დადებითი რეაქცია ვლინდება არა უგვიანეს 8 წუთისა.

სეროლოგიური ანალიზი რაიტის რეაქციის მიხედვით: შრატი, რომელიც ფიზიოლოგიურ ხსნარშია განზავებული (1:25), სინჯარებში ნაწილდება 0,5 მლ-ის ოდენობით და იდგმევა რეაქცია შემდეგი განზავებებით 1:50, 1:100, 1:200, 1:400 და 1:800. ანტიგენად გამოიყენება ბრუცელოზური შტამის სუსპენზია, რომლის 1 მლ შეიცავს 10 მლრდ. მიკრობულ უჯრედს. პარალელურად იდგმევა შრატისა და ანტიგენის კონტროლები ფიზიოლოგიური ხსნარის დამატებით. სინჯარები

თავსდება თერმოსტატში 37°C-ზე 20-24 საათით, შემდეგ ოთახის ტემპერატურაზე 2-3 საათით, რომლის შემდეგ რეაქცია მოწმდება შეუიარაღებელი თვალით.

იმის გასარკვევად, S თუ R ფორმაშია გამოსაკვლევი შტამები გამოყენებულ იქნა აკრიფლავინის (ტრიპოფლავინი) ზემოქმედება ბაქტერიულ უჯრედზე.

აგლუტინაციის რეაქცია სასაგნე მინაზე: ნეიტრალური აკრიფლავინის ხსნარს (10მგ/10მლ დისტ. წყალზე) მცირე მოცულობით აწვეთებენ სასაგნე მინაზე, მარყუჟის საშუალებით შეაქვთ მიკრობის კოლონია და ამ ხსნარში კეთდება სუსპენზია. ტესტის სიზუსტის დასადგენად საჭიროა განხორციელდეს გლუვი და მარცვლოვანი მიკროორგანიზმების კონტროლი. აკრიფლავინში ხდება მარცვლოვანი კოლონიების შეწებება. უარყოფითი რეაქცია ადასტურებს მიკრობის S- ფორმაში არსებობას.

ჩატარებულ ცდებში აღინიშნებოდა *B. melitensis*, *B. abortus* და *B. suis* -ის შტამების სპეციფიური შრატით აგლუტინაცია, ხოლო აკრიფლავინის პირობებში შტამების აგლუტინაცია არ გამოვლინდა, რითაც დადასტურდა რომ გამოკვლეული *B. melitensis*, *B. abortus* და *B. suis* შტამები ხასიათდებიან გლუვი S ფორმებით და არც ერთი შტამის R ფორმა არ დავაფიქსირეთ.

როგორც ჩატარებული კვლევებიდან ჩანს, ცდებში გამოყენებულ ყველა ბრუცელოზურ შტამებს შენარჩუნებული აქვთ მათთვის დამახასიათებელი მორფოლოგიური ნიშნები, ბიოქიმიური აქტივობა, სპეციფიურ შრატთან ურთიერთქმედების უნარი. აქედან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ზემოთ აღნიშნული შტამები თავისი გვარის ტიპიური წარმომადგენლები არიან.

3.2 *Brucella* სახეობების ანტიბიოტიკომგრძობელობის შესწავლა

გ. ელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური შტამები შევამოწმეთ ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მგრძობელობაზე დისკ-დიფუზური მეთოდით Kirby-Bauer -ის მოდიფიკაციით (იხ. მეთოდები). დისკების გამოყენების ინსტრუქციის თანახმად და ცდების სტანდარტულობის დასაცავად

ადებულ იქნა *Brucella* - 1,5% -იანი აგარი. *B.abortus*# 19,9, 141, 99, 64, 544, c68, *B.suis*## 52s/z, 175s/z, 176s/z, 193s/z, 8s, 15s, 36s, 7sa, 11sa, 1330 და *B.melitensis* ## 130m/z, 254m/z, 238m/z, 70m/z, 71m/z, 238, 237, 63/9, 7, 110, 16M - შტამების ანტიბიოტიკომგრძობელობის შესამოწმებლად ცდებში გამოვიყენეთ ბაქტერიოციდული და ბაქტერიოსტატული აქტივობის მქონე 14 სხვადასხვა ანტიბიოტიკის დისკი, მოქმედების განსხვავებული მექანიზმით: უჯრედის კედელზე და უჯრედის მემბრანის სრულფასოვან ფუნქციონირებაზე მოქმედი, რომელიც ხელს უშლის საკვებ ნივთიერებათა ტრანსპორტს; დნმ-ს და რნმ-ს რეპლიკაციაზე და ფერმენტული სისტემის ცილების სინთეზის დამთრგუნველი, მიკრობის რიბოსომის მიერ ცილის სინთეზის მაინჰიბირებელი ანტიბიოტიკები. კვლევისას გამოყენებულია პენიცილინის ჯგუფის ანტიბიოტიკებიდან – პენიცილინი; ცეფალოსპორინებიდან – ცეფინაზი; ამინოგლიკოზიდებიდან: სტრეპტომიცინი, გენტამიცინი, კანამიცინი და ტობრამიცინი; ტეტრაციკლინიდან: ტეტრაციკლინი და დოქსაციკლინი; ფტორქინოლონებიდან: ციპროფლოქსაცინი და ოფლოქსაცინი; მაკროლიდებიდან: ერითრომიცინი, რიფამპიცინი; ასევე სულფანილამიდებიდან ტრიმეტოპრიმი და მეორე რიგის პრეპარატი - ქლორამფენიკოლი. ცხრილ #6–ში ნაჩვენებია გ. ელიავას ინსტიტუტის საკოლექციო ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკომგრძობელობა.

ცხრილი #6. გელიავას ინსტიტუტის საკოლექციო ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკომგრძობლობა

N ^o	ანტიბიოტიკების დისკები													
	Penicillin (10iu)	Kanamycin(30µg)	Rifampicin (30µg)	Gentamicyn (10µg)	Ciprofloxacin(5µg)	Streptomycin (10µg)	Tetracycline (30µg)	Erythromycin (15µg)	Trimethoprim (5µg)	Doxycycline (30µg)	Chloraphenicol (30µg)	Cefinase B	Tobramycin (10µg)	Ofloxacin (5µg)
<i>B.abortus</i> 19	R	S	S	S	S	S	S	R	I	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> 9	I	I	S	S	R	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> 141	I	R	I	S	I	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> 99	I	S	I	S	R	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> 64	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> 544	I	R	S	S	I	S	S	R	I	S	S	R	S	S
<i>B.abortus</i> c68	S	S	S	S	I	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 52 s/z	I	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 175 s/z	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 176 s/z	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 193 s/z	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 8s	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 15s	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 36s	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 7sa	I	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 11sa	I	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B.suis</i> 1330	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 130 m/z	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 254 m/z	I	I	S	I	S	I	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 238 m/z	I	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 70 m/z	I	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 71 m/z	S	I	I	S	I	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 238	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 237	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 63/9	I	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 7	R	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 110	R	S	S	S	S	S	S	I	R	S	S	R	S	S
<i>B. melitensis</i> 16 M	I	I	S	S	I	S	S	S	R	S	S	R	S	S

შენიშვნა: S (Sensitive) - მგრძობიარე, I (Intermediate) - ნაკლებ მგრძობიარე, R (Resistant) - რეზისტენტული

ცხრილი# 7. ბრუცელოზური შტამების ანტიბიოტიკოგრამა ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ

ანტიბაქტერიული პრეპარატები	ანტიბიოტიკების დასახელება	შტამის რაოდ	მათ შორის მგრძობიარე					
			S შტამის რაოდ	I შტამის რაოდ	R შტამის რაოდ	S შტ. %	I შტ. %	R შტ. %
პენიცილინის რიგი	პენიცილინი	28	13	12	3	46,4	42,8	10,7
ცეფალოსპორინები	ცეფინაზინი	28	0	0	28	0	0	100
ამინოგლიკოზიდები	სტრეპტომიცინი	28	27	1	0	96,4	3,5	0
	გენტამიცინი		27	1	0	96,4	3,5	0
	კანამიცინი		18	7	3	64,3	25,0	10,7
	ტობრამიცინი		28	0	0	100	0	0
ტეტრაციკლინების რიგი	ტეტრაციკლინი	28	28	0	0	100	0	0
	დოქსაციკლინი		28	0	0	100	0	0
ფტორქინოლონების რიგი	ციპროფლოქსა-ცილინი	28	21	5	2	75,0	17,8	7,2
	ოფლოქსაცინი		28	0	0	100	0	0
მაკროლიდები	ერითრომიცინი	28	17	1	10	60,7	3,5	35,7
	რიფამპიცინი		25	3	0	89,2	10,7	0
მეორე რიგის პრეპარატი	ქლორამფენიკოლი	28	28	0	0	100	0	0
სულფანილამიდები	ტრიმეტოპრიმი	28	0	2	26	0	7,2	92,8

როგორც #6 და #7 ცხრილებიდან ჩანს, გამოვლინა ბრუცელოზური მიკროორგანიზმების მაღალი მგრძობელობა ამინოგლიკოზიდების ჯგუფის პრეპარატების - სტრეპტომიცინის, გენტამიცინის და ტობრამიცინის მიმართ (96-100%). ტეტრაციკლინების რიგის ანტიბიოტიკები და ქლორამფენიკოლი სრულიად დამორგუნველად მოქმედებენ შტამების 100%-ზე. ნაკლებად მგრძობიარე აღმოჩნდა პენიცილინის, ერითრომიცინისა და ციპროფლოქსაცილინის მიმართ

(46%, 61%, 75%), ხოლო რეზისტენტობა გამოვლინდა ცეფალოსპორინის ჯგუფის ანტიბიოტიკების ცეფინაზინის და სულფანილამიდების წარმომადგენლის – ტრიმეტოპრიმისადმი (92,8% - 100%).

3.3. ბაქტერიოფაგის გამოყოფა ბრუცელოზური შტამებიდან

როგორც ცნობილია, ზოგიერთი ბაქტერიული უჯრედის ერთ-ერთ თვისებას წარმოადგენს ბაქტერიოფაგის შემცველობა. ამისათვის შევისწავლეთ ბრუცელოზური შტამები, რათა გამოგვევლინა რომელი შტამი შეიცავს ფაგს, მათ შორის ვირულენტურს თუ ზომიერს. ფაგის მატარებელი ბაქტერიული შტამის დასადგენად გამოიყენება ფისკას მეთოდი, ხოლო უჯრეშიდა ან ლიზოგენური ფაგის გამოსავლენად და გამოსაყოფად, შტამის გარკვეული სიგრძის ულტრაისფერი სხივებით დასხივება.

1. ბაქტერიოფაგის გამოყოფა ფისკას მეთოდით

აღნიშნული ცდის ჩატარებისას, გამოვიკვლიეთ 96 საათიანი ბულიონიანი *Brucella abortus* -ის 7 (#19, 141, 9, 99, 64, 544, C68) და *Brucella suis* -ის 6 (#7sa, 52s/z, 1s/z, 1330, 11sa, 14sa) შტამები. თვითოეული მათგანი გამოვიყენეთ, როგორც შტამი ინდიკატორი გაზონის სახით, რომელზედაც დავაწვეთეთ შტამების სუსპენზიის სუპერნატანტი. შედეგები შევამოწმეთ თერმოსტატში 24, 48 და 72 საათით 37°C-ზე ინკუბირების შემდეგ. *B. abortus* ## 19, 141, 9, 99, 64, 544 და *B. suis* # 7sa, 52s/z, 1s/z, 1330, 11sa, 7s - შტამებიდან ფისკას მეთოდით ფაგი არ გამოვლინდა.

2. ბაქტერიოფაგის გამოყოფა შტამებიდან ულტრაისფერი სხივების ზემოქმედებით.

ზოგიერთი ბაქტერიული უჯრედი შეიცავს ბაქტერიოფაგებს, ანუ პროფაგებს. ასეთ უჯრედებს ლიზოგენურს უწოდებენ. ლიზოგენურობა სტაბილურ ნიშანს წარმოადგენს. ჩვენს კვლევებში უნდა დაგვედგინა შეიცავენ თუ არა ბრუცელოზური

შტამები პროფაგს და გვეცადა ასეთი ფაგების გამოყოფა. ცნობილია, რომ ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით ლიზოგენური ბაქტერიები ინდუცირებენ პროფაგს. ცდების ჩასატარებლად ჯერ უნდა გაგვერკვია, რა დოზით ესაჭიროება მიკრობულ უჯრედს დასხივება და ინარჩუნებს თუ არა შტამების 50% დასხივების შედეგად ცხოველმყოფელობას 50%-ში. დასხივების პროცესში ულტრაიისფერი სხივები გამოყოფენ “ლეთალურ” კვანტს, რომელიც აზიანებს როგორც ბაქტერიულ უჯრედს, ასევე მის სტრუქტურაში სავარაუდოდ მყოფ ფაგს. მეცნიერების აზრით [11;39;50;198], ლიზოგენიზაციის დროს ადგილი აქვს გენების ჯგუფის თანმიმდევრულ ფუნქციონირებას, რომლებიც მონაცვლეობით იწვევს უჯრედული დნმ-ს სინთეზის შეჩერებას ან აღდგენას.

მიკრობთა დასხივების ოპტიმალური რეჟიმის დასადგენად, როდესაც მათი ინაქტივაციის პროცენტი არ აღემატება 90-100%-ს, შემოწმდა 3-3 შტამი: *B. abortus* ## 19, 141, 544 და *B. suis* ## 52s/z, 1s/z, 1330. გამოყენებულია ულტრაიისფერი ნათურა ტალღის სიგრძით 254 ნმ (დაშორება ობიექტს შორის 18 სმ), დროის სხვადასხვა ექსპოზიციებში.

როგორც #8 ცხრილიდან ჩანს, 2 წამიანი დასხივების შედეგად *B. abortus* ## 19, 141, 544 შტამების 34,6%-38,8% ინარჩუნებს ცხოველმყოფელობას; 5 წამის შემდეგ 1,92-12,5%, 10 წამით - 0,02%-დან 4,37 %-მდე. 15 წამით ზემოქმედებისას 0,002%-დან 1%-მდე. დასხივება 20, 30, 40 და 60 წამის განმავლობაში სრულად ინაქტივირებს *B. abortus* სახეობის შტამებს ისევე, როგორც *B. suis* ## 1s/z, 52s/z – შტამებს. გამონაკლისს წარმოადგენს *B. suis* 1330, რომლის პოპულაციაში, გამძლე უჯრედების რაოდენობა 60 წამით დასხივების შედეგად, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვანია და აბსოლუტურ რიცხვებში 1×10^4 ტოლია.

ცხრილი #8. *Brucella* - შტამების ულტრაისფერი ნათურით დასხივება

მიკრობის დასახელება	კულტურის კონტროლი	არაინაქტივირებული უჯრედების რაოდენობა დასხივებ სხვადასხვა ექსპოზიციაში (წამებში)							
		2წმ		5წმ		10წმ		15წმ	
		აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%
<i>B.abortus</i> 19	2,6x10 ⁸	9x10 ⁷	34,6	5x10 ⁶	1,32	5x10 ⁴	0,02	6x10 ³	0,002
<i>B.abortus</i> 141	4,8x10 ⁸	1,8x10 ⁸	37,5	4,5x10 ⁷	9,4	2,1x10 ⁷	4,37	5x10 ⁶	1,04
<i>B.abortus</i> 544	8x10 ⁸	3,1x10 ⁸	38,8	1x10 ⁸	12,5	2,2x10 ⁶	0,27	6x10 ⁵	0,07
<i>B.suis</i> 1s/z	2,2x10 ⁹	1,8x10 ⁸	8,18	4,8x10 ⁷	2,18	3,4x10 ⁶	0,15	3x10 ⁵	0,013
<i>B.suis</i> 52s/z	1,2x10 ⁹	2,7x10 ⁸	22,5	3,4x10 ⁷	2,83	1x10 ⁶	0,08	7x10 ⁵	0,058
<i>B.suis</i> 1330	7,7x10 ⁸	5,2x10 ⁸	67,5	3x10 ⁸	38,9	1x10 ⁸	13,0	3x10 ⁷	3,89
მიკრობის დასახელება	კულტურის კონტროლი	არაინაქტივირებული უჯრედების რაოდენობა დასხივებ სხვადასხვა ექსპოზიციაში (წამებში)							
		20წმ		30წმ		40წმ		60წმ	
		აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%	აბსოლ. რიცხვი	%
<i>B.abortus</i> 19	2,6x10 ⁸	0		0		0		0	
<i>B.abortus</i> 141	4,8x10 ⁸	0		0		0		0	
<i>B.abortus</i> 544	8x10 ⁸	0		0		0		0	
<i>B.suis</i> 1s/z	2,2x10 ⁹	0		0		0		0	
<i>B.suis</i> 52s/z	1,2x10 ⁹	0		0		0		0	
<i>B.suis</i> 1330	7,7x10 ⁸	3x10 ⁶	0,38	2,9x10 ⁵	0,03	2,1x10 ⁴	0,002	1x10 ⁴	0,001

ბაქტერიოფაგის გამოყოფის მიზნით ულტრაისფერი ნათურით დავასხივეთ *B.abortus*-ის 7 და *B. suis* -ის 18 შტამის სუსპენზიები. ფაგების გამოსავლენად 2-30 დღის განმავლობაში სუსპენზიებიდან აღებულ სინჯებს ვამოწმებდით გრაციას მეთოდით, ყველა ცდაში შტამ ინდიკატორად გამოვიყენეთ *B. abortus*# 141 და მხოლოდ ერთ შემთხვევაში *B. abortus*# 141-დან ფაგის გამოყოფის მცდელობისას გამოყენებულ იქნა *B. abortus*# 19.

ჩატარებული ცდებით ფაგების გამოვლენა პირველი 7 დღის განმავლობაში უშედეგო აღმოჩნდა. ულტრაისფერი ნათურით დასხივებიდან მე-8 დღეს *B. abortus* ## 141, 19, 9 შტამებიდან გამოიყო ფაგები, მე-12 დღეს *B. suis* # 7sa- დან, ხოლო *B. suis* # 11sa –დან 30-ე დღეს.

B. abortus - დან ახლადგამოყოფილი ფაგები იძლეოდა როგორც ნათელ, ასევე მღვრიე ნეგატიურ კოლონიებს. შტამ *B. abortus* #19 - 15 წამიანი დასხივების შედეგად მიღებულია ფაგის ნათელი კოლონიები; *B. abortus* #9 – 10 წამიანი დასხივების შედეგად გამოვლინდა ფაგის ნათელი კოლონიები, ხოლო *B. abortus* #141- 10 წამიანი ინაქტივაციის შედეგად გამოყოფილი ფაგის კოლონიები იყო როგორც მღვრიე, ასევე ნათელი.

B. suis # 7sa -შტამის 10 წამიანი დასხივების შედეგად ფაგი გამოვლინდა მე-12 დღეს, ფაგების ნეგატიური კოლონიები მორფოლოგიურად იყო ნათელი. 15 წამიანი დასხივების შედეგად შტამ *B. suis* # 11sa-დან გამოვლინდა ფაგის ნეგატიური კოლონიები 30-ე დღეს. *B. abortus* და *B. suis* – დანარჩენი შტამების დასხივების შედეგად ფაგის არსებობა არ დაფიქსირდა. შემდგომმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ პატრონ-უჯრედად ახლად გამოყოფილი ფაგებისათვის უნდა შეგვერჩია შტამი *B. abortus* # 141, რომელიც იძლეოდა ოპტიმალურ შესაძლებლობას ამ ფაგების გამრავლებისათვის. ახლად იზოლირებულ ფაგებს მიენიჭა იმშტამების ნომრები რომლიდანაც იყვნენ გამოყოფილი. ფაგების გამოვლენა ბრუცელოზური შტამების ულტრაისფერი დასხივების შედეგად ნაჩვენებია ცხრილ #9-ში.

ცხრილი #9. შტამებიდან ფაგების გამოვლენა ულტრაისფერი დასხივების შედეგად

№	Brucella სახეობები	ულტრაისფერი დასხივების დრო					შტამი ინდიკატორი
		2,4,6,8 წმ	10 წმ	ფაგის გამოვლენის დღე	15 წმ	ფაგის გამოვლენის დღე	
1	<i>B.abortus</i> 141	0	+	მე-8			<i>B.abortus</i> 19
2	<i>B.abortus</i> 19	0			+	მე-8	<i>B.abortus</i> 141
3	<i>B.abortus</i> 544	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
4	<i>B.abortus</i> 9	0	+	მე-8			<i>B.abortus</i> 141
5	<i>B.abortus</i> 99	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
6	<i>B.abortus</i> 64	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
7	<i>B.abortus</i> c68	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
8	<i>B.suis</i> 1s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
9	<i>B.suis</i> 52s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
10	<i>B.suis</i> 76s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
11	<i>B.suis</i> 153s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
12	<i>B.suis</i> 175s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
13	<i>B.suis</i> 176s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
14	<i>B.suis</i> 182s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
15	<i>B.suis</i> 193s/z	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
16	<i>B.suis</i> 1330	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
17	<i>B.suis</i> 7s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
18	<i>B.suis</i> 8s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
19	<i>B.suis</i> 15s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
20	<i>B.suis</i> 32s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
21	<i>B.suis</i> 35s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
22	<i>B.suis</i> 36s	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141
23	<i>B.suis</i> 7sa	0	+	მე-12			<i>B.abortus</i> 141
24	<i>B.suis</i> 11sa	0			+	30-ე	<i>B.abortus</i> 141
25	<i>B.suis</i> 14sa	0		0		0	<i>B.abortus</i> 141

შენიშვნა: + ფაგები გამოვლენილია

B.abortus #141-დან ახლადგამოყოფილი ფაგის მღვრიე ნეგატიური კოლონიები გადავიდა ნათელ ფორმაში. მრავალჯერადი პასირების შედეგად ფაგი #19 და #141 გაძლიერდა და უფრო ვირულენტური ბუნების გახდა. ცხრილ #10-ში მოცემულია ახლადგამოყოფილი, ინდიკატორულ შტამ *B.abortus* #141-ზე გამრავლებული ფაგების ნეგატიური კოლონიების მორფოლოგია და მათი კონცენტრატების ტიტრები.

ცხრილი #10. ახლადგამოყოფილი ფაგების მორფოლოგია და ტიტრები

ახლადგამოყოფილი ფაგები	პატრონ-უჯრედი	ნეგატ.კოლონიები		ფაგის ტიტრი	ფაგის კონცენტრატის ტიტრი
		ზომა (მმ)	მორფოლოგია		
19	141	0,2-4	ნათ	$2,2 \times 10^9$	$1,9 \times 10^{11}$
9	141	0,2-4	ნათ	$1,4 \times 10^{10}$	6×10^{10}
7 sa	141	0,2-4	ნათ	$1,3 \times 10^9$	$2,2 \times 10^{10}$
141-1	19	0,2-4	ნათ	1×10^9	$1,9 \times 10^{11}$
141 -2	19	0,2-4	მღვ	$3,5 \times 10^8$	$8,6 \times 10^{10}$
11 sa	141	0,2-4	ნათ	1×10^9	$4,4 \times 10^{11}$

ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ბრუცელოზური შტამები ფაგის მატარებლები ან ლიზოგენურები არიან, რაც დადასტურდა ჩვენს მიერ ჩატარებული ცდებით, რომლის შედეგად გახდა შესაძლებელი 6 ბრუცელოზური ფაგის გამოყოფა.

3.4. ახლადგამოყოფილი ბაქტერიოფაგების ლითიური აქტივობისა და მოქმედების დიაპაზონის განსაზღვრა

B.abortus და *B.suis* მიმართ აქტიური ბაქტერიოფაგების მოძიებისას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭებოდა მაღალი ლითიური აქტივობისა და მოქმედების ფართო დიაპაზონის მქონე ფაგების სელექციას. შესწავლილ იქნა *B.abortus* და *B.suis*-ს შტამების ულტრაიისფერი დასხივების შედეგად გამოყოფილი 6 ბაქტერიოფაგის ლითიური აქტივობა და სპექტრი ინსტიტუტის კოლექციაში არსებულ *B.abortus* და *B.suis* შტამებზე. ამავდროულად, დადგინდა ფაგების საწყისი ტიტრების და მათი სამუშაო განზავებების (RTD-Routine Test Dilution) მოქმედების სპექტრი, ინდიკატორულ *B.abortus* 141 შტამზე, კრეიჯისა და იენის მეთოდის ჭანიშვილი-მაცაშვილის მოდიფიკაციით.

ცხრილი #11. ახლადგამოყოფილი ფაგების ლითიური აქტივობა

ფაგის #	შტამი ინდიკატორი	ფაგის კონტროლი	განუზ. ფაგი	ფაგის განზავება					
				10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
19	141	2,2x10 ⁹	CL	CL	CL	CL	ზადე	ზადე	tv
9	141	1,4 x10 ¹⁰	CL	CL	CL	CL	ზადე	ზადე	tv
7sa	141	1,3 x10 ⁹	CL	CL	CL	CL	SCL	-	-
141 -1	141	1 x10 ⁹	CL	CL	CL	SCL	SCL	ზადე	25tv
141-2	141	3,5 x10 ⁸	CL	CL	CL	CL	ზადე	ზადე	9tv
11 sa	141	1 x10 ⁹	CL	CL	CL	SCL	-	-	-

როგორც #11 ცხრილიდან ჩანს, ბრუცელოზური ფაგების # 19, 9, 141-1, 141-2 და 7sa - ათასჯერადი განზავება ახდენს *B. abortus* 141- ის სრულ ლიზისს, ხოლო ფაგი -11sa - ასჯერადი განზავებისას. ცდების შედეგად დადგინდა ფაგების სამუშაო განზავება (RTD) ანუ მათი ის განზავება, რომლის დროსაც ფაგების მიერ შტამის სრული ლიზისი (CL) ვლინდება. # 19, 9, 141-2 და 7sa – ფაგების RTD 10³ ტოლია, ხოლო 141-1 და 11 sa – ფაგისათვის 10²-ს. ## 19, 9, 141-1, 141-2, 7 sa და 11 sa ფაგების ლითიური აქტივობის შესასწავლად ჩავატარეთ ფაგოტიპირება ინსტიტუტის კოლექციაში არსებულ 25 ბრუცელოზურ შტამზე. პარალელურად გამოვიყენეთ რეფერენს ფაგი TB , ტიტრით - 8 x10¹⁰ და RTD – 10³, რომელიც გამოირჩევა მაღალი ლითიური აქტივობით *B. abortus* შტამების მიმართ. თუმცა *B. suis*–ზე მოქმედებისას ფაგის საწყისი ტიტრი (10³ RTD) იძლევა სრულ ლიზისს, ხოლო მათი RTD კი დაახლოებით 50%-ზე მეტ შტამებზე საერთოდ არ მოქმედებს.

ქვემოთ მოყვანილ #12 ცხრილში ჩანს ახლადგამოყოფილი განუზავებელი ფაგები, რომლებიც სამუზეუმო ბრუცელოზურ შტამებთან ურთიერთქმედებისას მაღალი ლითიური აქტივობით ხასიათდებიან.

ფაგი #141-1 – როგორც განუზავებელი, ასევე მისი RTD, ამჟღავნებს ლიზისურ აქტივობას *B. abortus* – შტამებთან მიმართებაში, ხოლო *B. suis* - შტამების მიმართ ფაგი

თავის საწყის განზავებაშიც არ ახდენს ლიზისს, გარდა #7sa, 14sa და 1330-ს შტამებისა, ხოლო ამ ფაგის RTD სრულიად არა აქტიურია სხვა სახეობის, *B. suis*-ის მიმართ. ფაგი #141-2 – ისეთივე აქტიურია *B. abortus*-ის შტამებზე, მაგრამ *B. suis*-ს შტამების მიმართ, 141-ნათელთან შედარებით, უფრო მაღალი აქტივობით ხასიათდება. თუმცა ამ ფაგის RTD არ მოქმედებს *B. suis*-ის შტამებზე. დანარჩენი განუზავებელი ფაგები #9, 19, 7sa, 11sa – გამოირჩევიან მაღალი ლითიური აქტივობით *Bruceella* შტამების მიმართ, ხოლო მათი RTD სრულიად არ ავლენს აქტიურობას *B. suis* -ის შტამებზე. შემდგომ ეტაპზე შესწავლილ იქნა ულტრაიისფერი სხივების შედეგად გამოვლენილი ახალი ფაგების მორფოლოგიური თავისებურებანი.

ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ # 141-1, 141-2, 9, 19, 7 sa და 11 sa ფაგების ნეგატიური კოლონიები პოლიმორფულობით ხასიათდება და მათი კოლონიების ზომები მერყეობს 0,2-დან 3-4 მმ-მდე დიამეტრში. ფაგების ნეგატიური კოლონიის მორფოლოგიის შესწავლისას გამოვლინდა ფაგების მსხვილი და წვრილი კოლონიები. ბრუცელოზური ფაგების ზომები იცვლებოდა საკვები არის ხარისხის და სისქის მიხედვით. ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური შტამების ფაგოტიპირება ნაჩვენებია ცხრილ #12-ში.

ცხრილი #12. ბრუცელოზური შტამების ფაგომგრძნობელობა ახლადგამოყოფილი ფაგებით

შტამის #	ფაგები													
	TB		141 -1		141-2		9		19		7 sa		11 sa	
	10 ³ RTD	RTD	10 ² RTD	RTD	10 ³ RTD	RTD	10 ³ RTD	RTD	10 ³ RTD	RTD	10 ³ RTD	RTD	10 ² RTD	RTD
<i>B.abortus</i>														
19	CL	CL	Cl	SCL	Cl	tv	Cl	+	Cl	Cl	Cl	Cl	CL	SCL
141	CL	SCL	SCL	+	SCL	tv	SCL	SCL	Cl	Cl	Cl	Cl	SCL	SCL
544	CL	SCL	SCL	tv	SCL	tv	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	+
99	CL	CL	Cl	tv	Cl	tv	Cl	SCL	Cl	Cl	Cl	Cl	CL	SCL
9	CL	SCL	SCL	+	SCL	tv	+	+	+	+	SCL	+	CL	SCL
64	CL	SCL	SCL	+	SCL	tv	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	CL	SCL
c68	CL	-	tv	-	+	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-
<i>B.suis</i>														
1s/z	CL	SCL	-	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
52 s/z	CL	SCL	-	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
76 s/z	CL	tv	-	-	+	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
153 s/z	CL	-	-	-	+	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
175 s/z	CL	+	-	-	+	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
176 s/z	CL	-	-	-	+	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	CL	-
182 s/z	CL	-	-	-	+	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	CL	-
193 s/z	CL	+	-	-	+	-	Cl	-	Cl	-	SCL	-	CL	-
7s	CL	-	-	-	-	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	CL	-
8s	CL	-	-	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	SCL	-	CL	-
15s	CL	-	-	-	SCL	-	Cl	-	SCL	-	SCL	-	CL	-
32s	CL	-	-	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	SCL	-	CL	-
35s	CL	-	-	-	-	-	Cl	-	Cl	-	SCL	-	CL	-
36s	CL	+	-	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
7sa	CL	-	tv	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
11sa	CL	SCL	-	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-
14sa	CL	-	Cl	-	-	-	SCL	-	SCL	-	Cl	-	CL	-
1330	CL	SCL	SCL	-	SCL	-	Cl	-	Cl	-	Cl	-	CL	-

ამრიგად, ბრუცელოზური შტამებიდან გამოყოფილი 6 ბაქტერიოფაგის პასირების და გაძლიერების შედეგად შესაძლებელია ბრუცელების სახეობათშორის და შიდასახეობებად დიფერენცირება. ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგის ნეგატიური კოლონიების ზომები და პოლიმორფულობა არ გამოირჩევა ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური ფაგებისაგან.

3.5. ბრუცელოზური ფაგების მოქმედების სპეციფიურობის შესწავლა

ახლადგამოყოფილი ფაგების მოქმედების დიაპაზონის და მისი სპეციფიურობის დასადგენად გამოყენებულ იქნა *Enterobacteriaceae*-ს ოჯახის ზოგიერთი წარმომადგენელი: სხვადასხვა სეროტიპის *E. coli*, *Salmonella* და *Shigella* შტამები. სულ 54 შტამი. ცდამი აღებულ იქნა მაღალაქტიური ბრუცელოზური ფაგები.

18 საათიანი ბაქტერიული სუსპენზია შეტანილ იქნა მყარ საკვებ არეზე, ფინჯნების მცირეოდენი შემრობის შემდეგ დავაწვეთეთ გამოსაკვლავი ფაგები და მოვათავსეთ თერმოსტატში 37°C-ზე. შედეგების შემოწმება ხდებოდა 2, 4, 6 და 18 საათის შემდეგ.

ცხრილი # 13. საკოლექციო და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ფაგების მოქმედების სპეციფიურობა

კულტურის დასახელება	შტამების რაოდენობა	სხვადასხვა წყაროებიდან გამოყოფილი ფაგების მოქმედება					
		გარემოდან 10 ფაგი	B.melitensis-დან 22 ფაგი	B.abortus-დან 5ფაგი	B.suis-დან 2 ფაგი	B.canis-დან 1 ფაგი	B.ovis-დან 4 ფაგი
<i>E.coli</i>	17	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i>	22	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella</i>	15	-	-	-	-	-	-
სულ	54	-	-	-	-	-	-

როგორც # 13 ცხრილიდან ჩანს, ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ფაგების აქტივობა არ ვრცელდება *Enterobacteriaceae*-ს ოჯახის ჰეტეროგენულ შტამებზე, რითაც გამოვლინდა ამ ბაქტერიოფაგების სპეციფიური მოქმედების დიაპაზონი.

3.6. ბრუცელოზური ფაგების ლითიური აქტივობა და მოქმედების დიაპაზონი

ფაგების ლითიური აქტივობა შესწავლილ იქნა ორშრიან აგარზე გრაციას მეთოდით. ამ მიზნისათვის გამოყენებულია გ. ელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული 44 ბრუცელოზური ფაგი, რომლებიც სხვადასხვა წლებში იქნა გამოყოფილი და გამოყოფის წყაროს მიხედვით განსხვავდება ერთმანეთისაგან. კერძოდ, 10 ფაგი იზოლირებულია საქონლის ფეკალური მასიდან (წუმწუმა): ## IV,V,VI,VII,VIII, IX, X,XII,12(b) და BA; 22 ფაგი - *B. melitensis* კულტურებიდან: ფაგები ## 214, 248, 2, 3, 5, 6, 27, 29, 43, 63, 81, 58, 90, 100, 147, 109, 110, 224, 177, 271, 273 და 239; *B. abortus*-კულტურებიდან: ფაგები ##544 და ახლადგამოყოფილი 19, 141-1, 141-2 და 9; *B. suis* -დან ##7sa და 11sa ; *B. canis* - დან #1066; *B. ovis* - დან: ## 281, 290, 02 და 64. შესადარებლად გამოვიყენეთ რეფერენს ფაგი TB, რომელიც გამოყოფილ იქნა თბილისში 1955 წელს მ. ფოფხაძის და თ. აბაშიძის მიერ.

შესწავლილ იქნა თითოეული გამრავლებული ფაგის საწყისი ტიტრები და მათი სამუშაო განზავებები (RTD) ინდიკატორულ შტამზე. სულ 45 ფაგი, მათ შორის ახლადგამოყოფილი. ამ ფაგების ლითიური აქტივობისა და დიაპაზონის შესამოწმებლად ცდაში აღებულ იქნა განსხვავებული სახეობების *B. abortus* და *B. suis* 6-6 შტამი. ცხრილში # 14 მოყვანილია მონაცემები ფაგების მთელი კოლექციის მოქმედების დიაპაზონი და ლითიური აქტივობა როგორც საწყისი ტიტრების, ასევე მათი სამუშაო განზავებები - RTD.

ცხრილი #14. ლითიური სპექტრისა და დიაპაზონის განსაზღვრა

Phage		B.ab 141	B.ab 19	B.ab 544	B.ab 99	B.ab 9	B.ab 64	B.suis 1s/z	B.suis 52s/z	B.suis 175s/z	B.suis 7s	B.suis 14sa	B.suis 1330
TB	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	SCL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	-	tv	tv	-	-
IV	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	CL	+	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
V	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	+	SCL	+
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	SCL	-	-	+	-
VI	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	+	SCL	-	-	-	-
	RTD	SCL	SCL	CL	SCL	SCL	SCL	+	SCL	-	-	-	-
VII	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	CL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
VIII	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
IX	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	+	-	-	-	-
X	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
XII	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
12(b)	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
BA	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
214	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	CL	CL	SCL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	tv	-	-	-
248	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
1066	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv	tv
281	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
290	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	SCL	tv	tv	tv	tv
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
02	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	CL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	tv	tv	tv	tv	tv
64	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
2	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	CL	SCL	SCL	SCL	-	+	-	-	-	-
3	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	CL	SCL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
5	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
6	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
27	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-

Phage		B.ab 141	B.ab 19	B.ab 544	B.ab 99	B.ab 9	B.ab 64	B.suis 1s/z	B.suis 52s/z	B.suis 175s/z	B.suis 7s	B.suis 14sa	B.suis 1330
29	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
43	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	tv	-	-	-	-
63	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
81	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	SCL	SCL	tv	tv	tv
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
58	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
90	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
100	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
147	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
109	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
110	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	CL	SCL	-	-	-
	RTD	tv	tv	tv	tv	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
224	10 ² RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
177	10 ² RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	tv	tv
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
271	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
273	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	SCL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
544	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	CL	SCL
	RTD	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
239	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	CL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	SCL	tv	tv	tv	tv
19	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
141-1	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	tv	tv	tv	tv	tv
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
141-2	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	tv	SCL	tv	tv	-	tv
	RTD	tv	tv	tv	tv	tv	tv	-	-	-	-	-	-
7sa	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	-	-	-	-	-
11sa	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	SCL	CL	SCL
	RTD	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-
9	10 ³ RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	CL	CL	CL	CL	CL	SCL
	RTD	SCL	CL	CL	CL	SCL	SCL	-	tv	-	-	-	-

როგორც #14 ცხრილიდან ჩანს, განუზავებელი ფაგები და მათი სამუშაო განზავებები – RTD მაღალ აქტიურობას იჩენენ *B. abortus*-ს მიმართ. რაც შეეხება ამ ფაგების მოქმედებას *B. suis*-ს შტამებზე, ისინი საწყის ტიტრებში არიან აქტიურები გარდა მცირეოდენი გამონაკლისისა, სადაც მოქმედებს მათი RTD. RTD- ში ფაგების მიერ შტამების ლიზისი მათი მოქმედების დიფერენცირების საშუალებას იძლევა. მეორე მხრივ, ამ ცდებში გამოვლინდა შტამების მგრძობელობა ცდაში აღებული ფაგების მიმართ. როგორც ვხედავთ, *B. abortus*-ს შტამები ხასიათდებიან უფრო მაღალი ფაგომგრძობელობით, ვიდრე *B. suis* -ს სახეობის შტამები.

3.7. ბაქტერიოფაგების სეროლოგიური თვისებების შესწავლა

ფაგების ტაქსონომიური თვისებების შესწავლისას ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ტესტს ბაქტერიოფაგების სეროლოგიური დახასიათება წარმოადგენს.

კვლევისას გამოყენებულ იქნა ლაბორატორიაში არსებული ანტიფაგური შრატი TB რეფერენს ფაგის მიმართ, რომელიც მიღებული იყო 1978 წელს მ.ზ. ფოფხაძის მიერ, TB ფაგით ბოცვრების იმუნიზაციის შედეგად [54]. ფაგების ანტისხეულებით ნეიტრალიზაციის რეაქციის დროს აღებულია ანტიფაგური შრატი განზავებებით 1:25, 1:50, 1:100. ნეიტრალიზაციის რეაქცია დაიდგა ადამისის მიერ მოწოდებული კლასიკური მეთოდით. ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ შრატს შენარჩუნებული ჰქონდა აქტივობა და ფაგების ნეიტრალიზაციის უნარი. მოცემულ განზავებებში შრატი ავლენდა ფაგის კორპუსკულების თითქმის 100%-ს ნეიტრალიზაციას - 5 და 30 წუთიან ექსპოზიციებში. ამიტომ, შემდეგ ცდებში გამოვიყენეთ TB ფაგის მიმართ ანტიფაგური შრატი განზავებებით: 1:100 და 1:1000.

ნეიტრალიზაციის რეაქციის მსვლელობისას ანტიგენის სახით გამოვიყენეთ ახლადგამოყოფილი ფაგები ##9, 19, 141ნათელი, 141მღვრიე, 7sa და 11sa - გამრავლებული შტამ *B. abortus* 141 –ზე. (შედეგები იხ. #15 ცხრილში)

B. abortus- ს ბაქტერიოფაგების შედარებითი სეროლოგიური დახასიათებისათვის გამოყენებულ იქნა ფაგების ანტისხეულებით ნეიტრალიზაციის რეაქცია. მოცემული რეაქცია – ეს არის ბაქტერიული ვირუსების ურთიერთქმედება ჰომოლოგიურ ან სეროლოგიურად მონათესავე ფაგის ანტისხეულებთან და ვირუსი-ანტისხეულის კომპლექსის წარმოქმნა, რომლის შედეგადაც ფაგი ვეღარ ახერხებს ადსორბციას პატრონ-უჯრედზე, ანუ ადგილი აქვს ვირუსული ინფექციურობის ინჰიბირებას.

ახლადგამოყოფილი ფაგების # 141მღვრიე, 141ნათელი, 19, 9, 7sa და11sa ნეიტრალიზაციის რეაქციისათვის გამოვიყენეთ TB ანტიფაგური შრატის 1:100 განზავებით 30 წუთიანი ექსპოზიციით, 37° C-ზე. მიღებული მონაცემების მიხედვით გამოთვლილ იქნა ფაგების ნეიტრალიზაციის პროცენტული მაჩვენებელი და ნეიტრალიზაციის სიჩქარის კონსტანტა (K). *B. abortus* - ს ბაქტერიოფაგების ## 141 მღვრიე, 141ნათელი, 19, 9, 7sa და 11sa ანტიფაგური შრატით ნეიტრალიზაციის შედეგები მოცემულია ცხრილში #15.

ცხრილი #15. ახლადგამოყოფილი ფაგების ნეიტრალიზაციის რეაქცია

ფაგის №	პატრონ-უჯრედი <i>B.abortus</i>	TB შრატის განზავება 1:100	
		ექსპოზიციის დრო 30წთ	
		ნეიტრ. %	ნეიტრ. K
141-2	141	77,8	4,9
141-1	141	38,3	1,59
19	141	90,5	7,7
9	141	86,3	6,5
7 sa	141	90,9	5,1
11 sa	141	100	

როგორც # 15 ცხრილიდან ჩანს, ახლადგამოყოფილი ## 19, 9, 141-2, 7sa და11sa-ფაგების ურთიერთქმედებამ TB ანტიფაგურ შრატთან გამოავლინა ნეიტრალიზაციის მაღალი პროცენტი (77-100%) და ნეიტრალიზაციის კონსტანტა (K) მერყეობდა 4,9-დან

7,7-მდე, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ახლადგამოყოფილი ფაგები ინსტიტუტში არსებული ბრუცელოზური ფაგების ჰომოლოგიურია და მონათესავეა. ფაგი #141 –1 TB ანტიფაგურ შრატთან ურთიერთქმედებისას გამოავლინა ნეიტრალიზაციის შედარებით დაბალი (38%) მაჩვენებელი და შესაბამისად ნეიტრალიზაციის კონსტანტა (K) უდრიდა 1,59, რითაც დასტურდება მისი შორეული ნათესაობა ბრუცელოზურ TB ფაგთან. შემდგომი მუშაობისას შევამოწმეთ ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური ფაგების ## TB, 1066, 281, 02, 544, 177, 147, 109, 110, 224, 43, V, VIII, IX, XII - ნეიტრალიზაციის რეაქცია TB ანტიფაგურ შრატთან მიმართებაში, განზავებით 1:100 და 1:1000, დროს 5 და 30 წუთიანი ექსპოზიციით, 37⁰ C-ზე რამოდენიმე ცდის შედეგებით (5 ცდა) და გამოვთვალეთ ნეიტრალიზაციის კონსტანტა 5 წუთიანი პერიოდის შემდეგ. იგივე შრატი ასევე გამოვიყენეთ ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედთან ურთიერთქმედების ფაზების შესწავლის დროს.

ცხრილი #16. ნეიტრალიზაციის რეაქცია TB ანტიფაგურ შრატთან

ფაგის დასახელება	TB შრატის განზავება				
	1:100			1:1000	
	ექსპოზიციის დრო 5 წთ		ექსპოზიციის დრო 30 წთ	ექსპოზიციის დრო 5 წთ	ექსპოზიციის დრო 30 წთ
	ნეიტრ.%	K	ნეიტრ.%	ნეიტრ.%	ნეიტრ.%
TB	99,4	102,6	99,7	85,4	97,13
1066	83,9	36,5	98,8	52	80,5
281	90,8	47,7	98	65,2	86,7
02	79,5	31,6	99,7	63,7	63,3
544	100	0	100	53,5	80,3*
177	100	0	99,8	66,8	86,8
147	100	0	98	48,6	76,5
109	100	0	95,6	86,7	85,4
110	97,7	74	100	94	100
V	100	0	100	79,4	100
VIII	61,7	104,8	84,6	14	18
IX	100	0	93,7	65,8	84,6
XII	100	0	89	51,4	100
43	100	0	97,3	43,5	70
224	30,4	419	97,5	14,4	51,7

შენიშვნა: 1. * შრატის განზავება 1:500

როგორც #16 ცხრილიდან ჩანს, ბრუცელოზური ფაგების ## TB, 1066, 281, 02, 544, 177, 147,109, 110, 224, 43,V, VIII, IX, XII - ურთიერთქმედებით TB ანტიფაგურ შრატთან 1:100 განზავებით როგორც 5, ასევე 30 წუთიან ექსპოზიციის პერიოდში ავლენენ ნეიტრალიზაციის მაღალ (61,7-100) პროცენტს. გამონაკლისია ფაგი #224, რომელიც შრატთან 5 წუთიანი ექსპოზიციისას ავლენდა 30%-იან ნეიტრალიზაციას, ხოლო 30 წუთიანი ექსპოზიციის შემდეგ იძლეოდა 97,5% ნეიტრალიზაციას.

როგორც ცდებმა გვიჩვენა ფაგებმა # 1066, 281, 02, 544, 177, 147,109, 110, 224, 43,V, VIII, IX, XII გამოავლინა ნათესაური კავშირი TB ფაგთან. ამრიგად, TB ანტიფაგური შრატის მეშვეობით დადგინდა ახლადგამოყოფილი და კოლექციაში არსებული ბრუცელოზური ფაგების ნათესაური კავშირი.

3.8. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედთან ურთიერთქმედების ფაზები

ბაქტერიოფაგების სელექციის დროს აუცილებელია ფაგებისა და პატრონ-უჯრედის ურთიერთქმედების ფაზების შესწავლა [11] , რომელიც ფაგების ვირულენტობის ერთ-ერთი განმსაზღვრელი ტესტია.

ფაგების უჯრედშიდა რეპროდუქციის ზოგადი კანონზომიერების დადგენის მიზნით შესწავლილ იქნა *B. abortus*- ს სპეციფიური ფაგების პატრონ-უჯრედთან ურთიერთქმედების ცალკეული ფაზები: ადსორბცია, ლატენტური პერიოდი, ფაგების საშუალო გამოსავალი ერთ ინფიცირებულ ბაქტერიულ უჯრედზე.

3.8.1. *B. abortus*- ს სპეციფიური ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედზე ადსორბცია.

როგორც ცნობილია, ბაქტერიოფაგების გამრავლების ციკლის პირველი ეტაპი არის ფაგის ადსორბცია ბაქტერიულ უჯრედზე. ადსორბციის სიჩქარე და სპეციფიურობა შესაძლებელია განხილულ იქნას, როგორც ერთ-ერთი სტაბილური თვისება სისტემისა ფაგი-ბაქტერიული უჯრედი. ბრუცელოზური ინფექციების

სპეციფიური *B. abortus*- ს ბაქტერიოფაგების პატრონ-უჯრედზე ადსორბციის პროცესების შესასწავლად ჩვენს მიერ გამოყენებული იქნა ადამსის მიერ აღწერილი კლასიკური მეთოდი - არაადსორბირებული ფაგის რაოდენობის განსაზღვრა [11; 24]. უცვლელ გარემო პირობებში ფაგის ბაქტერიულ უჯრედზე ადსორბციის სიჩქარე გამოითვლება ფორმულით (5) (იხ. მეთოდები)

ბაქტერიულ უჯრედზე ფაგის ადსორბციის სიჩქარის განსაზღვრისათვის შევარჩიეთ გელიავას ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული რამდენიმე ბრუცელოზური ფაგი ## TB, 02, 1066, 177, 544 , 281 პატრონ-უჯრედი *B.abortus* # 141 და ასევე ფაგი TB* - პატრონ-უჯრედი *B. abortus*# 19. ცდაში გამოვიყენეთ ანტიფაგური შრავტი TB განზავებით 1:100, დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში. საწყის ეტაპზე განისაზღვრა ფაგისა და ბაქტერიული უჯრედის ურთიერთქმედებისათვის 30 წუთი, რადგან წინასწარი ცდებით 30 წუთამდე ადსორბცია არ ვლინდებოდა და მისი მაჩვენებელი იყო დაბალი, ზოგ შემთხვევაში საერთოდ არ ვლინდებოდა. შემდგომი ცდა გაგრძელებულ იქნა 15 წუთიანი ინტერვალით - 30-დან 240წთ-მდე.

ცხრილი # 17. ბრუცელოზური ფაგების ადსორბცია

ადსორბციის დრო (წთ)	ადსორბირებული ფაგის %						
	TB	TB*	02	1066	177	544	281
30	27,8	18,0	31,2	21,1	7,0	58,0	42,3
60	35,1	22,5	63,2	23,3	9,0	70,0	69,0
75	51,7	27,5	31,4	33,3	7,3	69,9	70,1
90	71,6	82,5	47,7	16,6	9,0	70,0	55,8
105	64,2	22,5	33,06	23,3	6,7	55,0	73,6
120	56,6	18,75	33,4	32,6	5,5	54,4	80,7
135	52,5	20,0	37,5	22,6	9,0	56,8	59,3
150	60,8	17,5	39,5	84,0	6,7	47,4	65,3
165	51,6	21,25	27,0	21,6	7,6	56,8	72,4
180	54,2	23,75	30,6	23,5	6,8	53,0	79,5
195	90,8	18,75	29,4	23,6	10,6	61,0	68,8
210	47,5	17,5	31,0	36,6	15,1	57,5	58,2
225	43,3	21,25	32,6	24,3	5, 1	51,6	57
240	48,0	17,0	23,7	21,5	5,0	61,0	48,7

ბაქტერიულ უჯრედზე ფაგის ადსორბცია ხდება სიჩქარით, რომელიც ფაგის კონცენტრაციისა და ბაქტერიის პროპორციულია. ადსორბციის მაქსიმალური სიჩქარის კონსტანტა გამოვთვალეთ ფორმულით.

ცხრილი #18. ადსორბციის მაქსიმალური სიჩქარის კონსტანტები

ფაგი №	პატრონ-უჯრედი	K
TB	<i>B.abortus141</i>	$1,2 \times 10^{-10}$
TB*	<i>B.abortus 19</i>	$1,8 \times 10^{-10}$
02	<i>B.abortus141</i>	$1,23 \times 10^{-10}$
1066	<i>B.abortus141</i>	$9,9 \times 10^{-11}$
177	<i>B.abortus141</i>	$9,4 \times 10^{-13}$
544	<i>B.abortus141</i>	1×10^{-11}
281	<i>B.abortus141</i>	$8,5 \times 10^{-11}$

როგორც #18 ცხრილიდან ჩანს, ფაგ TB –ს პატრონ-უჯრედზე *B. abortus 141*-ზე ადსორბციისათვის ესაჭიროება 3საათი და 5 წუთი, დროის ამ შუალედში ხდება ფაგის ნაწილაკების 90,8%-ის ადსორბცია, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა – $K = 1,2 \times 10^{-10}$ მლ/წთ. ფაგი # TB *, რომლის პატრონ-უჯრედად ავიღეთ *B. abortus 19*, მაქსიმალური ადსორბციისათვის დასჭირდა 1 საათი და 30 წუთი, დროის ამ შუალედში მოხდა ფაგის ნაწილაკების 82,5 %-ის ადსორბცია, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 1,8 \times 10^{-10}$ მლ/წთ. ფაგი #02 პატრონ-უჯრედზე მაქსიმალური ადსორბციისათვის ესაჭიროება 1 საათი, დროის ამ შუალედში ხდება ფაგის ნაწილაკების 63,2 %-ის ადსორბცია, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 1,23 \times 10^{-10}$ მლ/წთ. ფაგი #1066 პატრონ-უჯრედზე მაქსიმალური ადსორბციისათვის ესაჭიროება 2 საათი და 30 წუთი, დროის ამ შუალედში ხდება ფაგის ნაწილაკების 84%-ის ადსორბცია, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 9,9 \times 10^{-11}$ მლ/წთ. ფაგი #177 პატრონ-უჯრედზე მაქსიმალური ადსორბციისათვის ესაჭიროება 3 საათი და 30 წუთი, დროის ამ შუალედში ხდება ფაგის ნაწილაკების 15,1 %-ის ადსორბცია,

ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 9,4 \times 10^{-13}$ მლ/წთ. ფაგი #544 პატრონ-უჯრედზე მაქსიმალური ადსორბციისათვის ესაჭიროება 1 საათი-დან 1საათი და 30წუთი, დროის ამ შუალედში ფაგის ნაწილაკების 70%-ის ადსორბცია ხდება, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 1 \times 10^{-11}$ მლ/წთ. ფაგი #281 პატრონ-უჯრედზე მაქსიმალური ადსორბციისათვის ესაჭიროება 2 საათი, დროის ამ შუალედში ხდება ფაგის ნაწილაკების 80,7 %-ის ადსორბცია, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტა - $K = 8,5 \times 10^{-11}$ მლ/წთ.

ამგვარად, ადსორბციის სიჩქარის კონსტანტები $1,2 \times 10^{-10}$ -დან $9,4 \times 10^{-13}$ -მდე მერყეობს, ადსორბციის ცდების საშუალებით დადგინდა მიკრობისა და ბაქტერიოფაგის ანტიგენურ სტრუქტურას შორის კავშირი.

3.8.2. ბაქტერიოფაგების გამრავლების ერთჯერადი ციკლი.

ბაქტერიოფაგების გამრავლების ერთჯერადი ციკლი შესწავლილ იქნა ელისისა და დელბრუკის მეთოდით [126] . ამ მეთოდით ორი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი დგინდება: ფაგის უჯრედშიდა გამრავლების სტადიები, ლატენტური პერიოდი და ბაქტერიული უჯრედის ლიზისის შემდგომ ფაგის საშუალო გამოსავლი.

ლატენტური პერიოდი – არის დროის ის მინიმალური მონაკვეთი, როდესაც ბაქტერიულ უჯრედზე ვირუსის ადსორბციიდან ლიზისის მომენტამდე მიმდინარეობს და ინფიცირებული მიკრობიდან ფაგური ნაწილაკების შთამომავლობა გამოთავისუფლდება. ფაგის გამოსავალი - არის ერთ ინფიცირებულ პატრონ-უჯრედიდან ფაგური ნაწილაკების საშუალო მოსავალი.

ბაქტერიოფაგების გამრავლების ერთჯერადი ციკლის შესწავლისათვის ჩატარდა 3-3 ცდა. კვლევის პროცესში საკვებ ნიადაგად გამოყენებულ იქნა Brucella Broth - ბულიონი, აღებულ იქნა შტამი *B. abortus* 141 - კონცენტრაციით 5×10^7 უჯრ/მლ, ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგი განზავებული ბულიონში კონცენტრაციით 5×10^7

უჯრ/მლ. და TB ანტიფაგური შრატი, განზავებით 1:100. კვლევისას შერჩეულ იქნა გელიავას ინსტიტუტის კოლექციიდან *B. abortus* - ს მიმართ აქტიური ბაქტერიოფაგები: # 02, 544, 1066, 281, 177, 110 და ასევე ახლადგამოყოფილი #141 და 11sa ფაგები გამრავლებული შტამ *B. abortus* 141-ზე.

ცხრილი # 19. ბაქტერიოფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლი

ფაგის #	შტამის #	ფაგის მოსავლიანობა			
		1 ცდა	2 ცდა	3 ცდა	საშუალო მონაცემი
177	<i>B.ab.141</i>	46	39	41,7	42
544	<i>B.ab.141</i>	15	23,7	25	21
1066	<i>B.ab.141</i>	39	73	33	49
11sa	<i>B.ab.141</i>	40.6	46	29	38
141	<i>B.ab.141</i>	45	77	81	68
110	<i>B.ab.141</i>	45	42	55	47
02	<i>B.ab.141</i>	20	52	25	33
281	<i>B.ab.141</i>	55	43	72	57

კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ერთ ინფიცირებულ პატრონ-უჯრედიდან ფაგური ნაწილაკების საშუალო გამოსავალი მერყეობს 21-დან 68 ერთეულამდე. ბაქტერიოფაგის გამრავლების ერთჯერადი ციკლის მონაცემების მიხედვით დავადგინეთ, რომ ცხრილში აღნიშნული ბრუცელოზური ფაგების უჯრედშიდა გამრავლება პირობითად სამ პერიოდად შეიძლება დაიყოს: 1) 0-დან 3,5 სთ-მდე ბაქტერიოფაგების ნაწილაკების რაოდენობა სტაბილური იყო და არ აღინიშნებოდა მატება. 2) 3,5სთ-დან 6 სთ-ჩთ შეიმჩნეოდა ფაგის რაოდენობის ნაწილაკების ნელი ზრდა. 3) 6სთ-დან 8 სთ-მდე ნაწილაკების რაოდენობის მკვეთრი ზრდა.

3.9. ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე ფიზიკო-ქიმიური ფაქტორების ზემოქმედება

3.9.1. ბრუცელოზური ფაგების თერმონაქტივაცია

განსაზღვრული კონცენტრაციით 1×10^9 ნაწ/მლ ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგის 1 მლ შვეიტანეთ 9 მლ წინასწარ შემთბარ ბულიონში და მოვათავსეთ წყლის აბაზანაში 30 წუთის განმავლობაში, რის შემდეგ განვსაზღვრეთ ცოცხალი უჯრედების რაოდენობა.

კვლევებში ფაგებს ვათბობდით 5° -იანი ინტერვალით, 45° -დან 75° -მდე. წინასწარი შედეგებით დადგინდა, რომ 56° -დან და 65° -მდე ინტერვალში უნდა შემცირებულიყო 2-2 გრადუსამდე. #20 ცხრილში მოცემულია თერმონაქტივაციის შედეგად ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების ცხოველმყოფელი ნაწილაკების რაოდენობა, რომელიც გამოსახულია პროცენტებში.

ცხრილი #20. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების თერმონაქტივაციის კინეტიკა

ფაგის №	ცხოველმყოფელი ფაგის ნაწილაკების რაოდენობა ტემპერატურის ზემოქმედების შედეგად (პროცენტებში)								
	45°	50°	56°	58°	60°	62°	65°	70°	75°
544	100	70	54	35,6	18,4	12,6	1,06	9×10^{-7}	0
11sa	100	100	78	52,3	25,2	18	1,2	2×10^{-5}	0
V	100	100	60	35,4	25	16,6	0,6	0	0
02	100	100	100	52,5	23,75	12,5	0,45	26×10^{-7}	0
281	100	100	100	85,4	51,6	10,4	0,5	16×10^{-7}	0
TB	100	93	56,5	43	35,8	17,4	0,15	0	0
1066	100	100	68,4	47,4	24	11,2	0,47	94×10^{-7}	0
177	100	100	58,6	58	58	21	0,02	9×10^{-7}	0
141	100	100	100	68,3	36,5	14,6	0,024	22×10^{-7}	0
110	100	100	100	67,4	23,2	4,65	0,14	3×10^{-7}	0

როგორც # 20 ცხრილიდან ჩანს, ფაგების #544 და TB –სთვის თერმონაქტივაციის ქვედა ზღვარი 50° -ია, რომელთა ნაწილაკების რაოდენობა 30% და 7% -ით ინაქტივირდა 56° - ზე, ხოლო ზედა ზღვარი - 65° . მაშინ როდესაც, ფაგები # 02, 281, 141 და 110 – აღმოჩნდნენ მდგრადები 56° -ზე. დანარჩენი ფაგები ინარჩუნებენ ცოცხალ უჯრედებს 54%-დან 78%-მდე. ბრუცელოზურ ფაგებს # 02, 281, 141 და 110

58°-დან 65°-მდე შენარჩუნებული ჰქონდათ ცხოველმყოფელი ნაწილაკები, რაც გამოიხატება მათი პროცენტული მაჩვენებლის კლებაში - 68,3%-დან 0,024%-მდე. ფაგები # 544, 11sa, 02, 281, 1066, 177, 141 და 110 - უძლებენ 70°-ს, ხოლო ფაგები V და TB აღნიშნულ ტემპერატურაზე სრულად ინაქტივირდნენ. უნდა აღინიშნოს, რომ ყველა შესწავლილი ფაგების სრული ინაქტივაცია აღინიშნებოდა 75°-ზე. მიღებული შედეგების მიხედვით გამოთვლილია ინაქტივაციის კონსტანტა ფორმულით. (იხ. მეთოდები)

ცხრილი #21. ბაქტერიოფაგების თერმონაქტივაციის ზღვარი და კონსტანტები

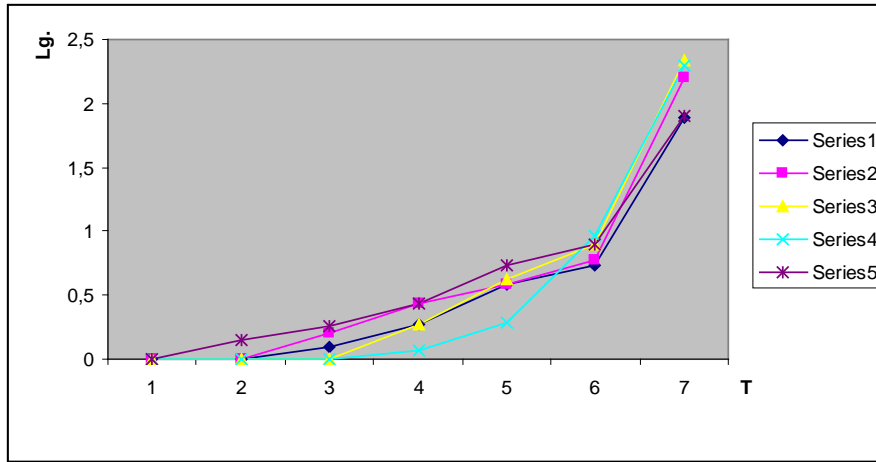
ფაგის №	თერმონაქტივაციის ზღვარი გრადუსებში		ინაქტივაციის კონსტანტა K
	ქვედა	ზედა	
544	50	65	0,0115 - 0,1449
11sa	56	65	0,0076 - 0,1449
V	56	65	0,0161 - 0,168
02	58	65	0,02 - 0,18
281	58	65	0,005 - 0,175
TB	50	65	0,018 - 0,215
1066	56	65	0,012 - 0,17
177	56	65	0,017 - 0,28
141	58	65	0,012 - 0,27
110	58	65	0,013 - 0,218

ცოცხალი ფაგური ნაწილაკების რაოდენობისა და ტემპერატურას შორის ლოგარითმული დამოკიდებულება გამოსახულია გრაფიკის სახით (გრაფიკი #1, #2).

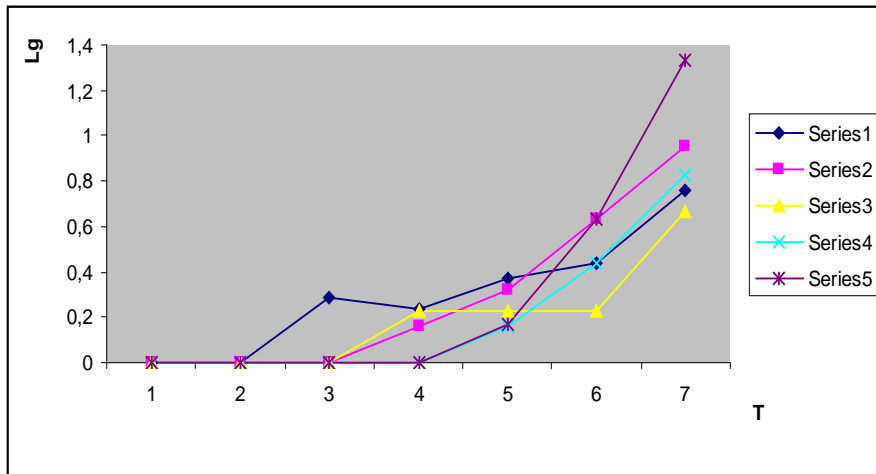
ცხრილი # 22. ფაგების რაოდენობის და ტემპერატურის ლოგარითმი

№	ტემპერატურა T	ბრუცელოზური ფაგები									
		544	11sa	V	02	281	TB	1066	177	141	110
1	45°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	50°	0,15	0	0	0	0	0,29	0	0	0	0
3	56°	0,26	0,1	0,21	0	0	0,24	0,16	0,23	0	0
4	58°	0,44	0,27	0,44	0,27	0,07	0,37	0,32	0,23	0,16	0,17
5	60°	0,73	0,59	0,59	0,62	0,28	0,44	0,63	0,23	0,44	0,63
6	62°	0,89	0,74	0,77	0,9	0,97	0,76	0,95	0,67	0,83	1,33
7	65°	1,9	1,89	2,2	2,34	2,29	2,81	2,32	3,67	3,61	2,85

გრაფიკი # 1. ფაგების რაოდენობის და ტემპერატურის ლოგარითმის გრაფიკული გამოხატულება (ნაწ. 1)



შენიშვნა: series1 - ფაგი # 544, series, 2 -ფაგი #11sa, series 3 - ფაგი #V, series 4 -ფაგი#281.



შენიშვნა: series1 - ფაგიTB, series 2 -ფაგი # 1066, series 3 - ფაგი # 177, series 4 -ფაგი #110.

ცხრილ #21-ში მოყვანილია თერმოინაქტივაციის კონსტანტები. აღებულია ქვედა ზღვარის მაჩვენებლები 50° - 58° და 65° , როგორც თერმოინაქტივაციის საშუალო მაჩვენებელი. ქვედა ზღვარის კონსტანტები მერყეობს 0,005-დან 0,02 მდე, ხოლო 65° - ზე კი 0,1449- დან 0,28-მდე.

ამრიგად, შესწავლილი ფაგებიდან #544, 11sa, 02, 281, 1066, 177, 141, 110 - აღმოჩნდნენ მდგრადები თერმული დამუშავების შედეგად.

3.9.2. ქლოროფორმის მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე

ქიმიური ნივთიერებების რიგი მოქმედებს ვირუსის ცილის დენატურაციაზე. ვინაიდან მუშაობის პროცესში და ვირუსის საკონსერვაციოდ გამოიყენება ქლოროფორმი, გახდა საჭირო შეგვესწავლა მისი ზემოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე.

ცდისათვის აღებულ იქნა საკვები ნიადაგი, რომელიც შეიცავდა ქლოროფორმს (იხ. მეთოდიკა). ფაგისა და ქლოროფორმის ნარევი დავაყოვნეთ დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში: 10 წთ, 1 სთ, 2 სთ, 3 სთ, 24 სთ, 48 სთ, 72 სთ და 25 დღე. ფაგები# TB და 281 10 წუთიანი ექსპოზიციის შედეგად აღმოჩნდნენ გამძლენი ქლოროფორმის მიმართ, ხოლო დანარჩენი ფაგები ## 02, 1066, 11 sa, V, 110, 141, 177 და 544 ნაწილობრივ გამძლენი. შემდგომი ექსპოზიციის შედეგად მათი ცხოველმყოფელობა თანდათან იკლებდა. 25 დღის შემდეგ სრული ინაქტივაცია განიცადა რვა ფაგმა, გარდა ## TB და 11sa ფაგებისა, რომელთა ცოცხალი ნაწილაკები ჯერ კიდევ ფიქსირდებოდა. ცდის შედეგები მოცემულია ცხრილ #23-ში (ჩატარებულია 3-3 ცდა).

ამრიგად, ქლოროფორმის ზემოქმედებისას შეიმჩნევა ბრუცელოზური ფაგების ცილების დენატურაცია, რის გამოც ეს ფაგები კარგავენ აქტოვობას გარკვეულ დროის მონაკვეთებში. გამონაკლისს წარმოადგენს # TB და #11 sa ფაგები, რომლებიც უძლებენ ქლოროფორმის ზემოქმედებას 25 დღემდე.

ცხრილი # 23. ქლოროფორმის ზემოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე

ფაგის №	ფაგის კონტროლი	ცხოველმყოფელი ფაგების პროცენტი სხ/სხ ექსპოზიციის დროს							
		10 წთ	1 სთ	2 სთ	3 სთ	24 სთ	48 სთ	72 სთ	25 დღე
TB	2,27 x10 ⁹	100	27,3	21	17,2	4,9	1,65	1,1	44x10 ⁻⁷
02	1,15x10 ⁹	94	40	25,2	15,1	3,74	1,3	0,43	0
1066	1,47 x10 ⁹	51,7	47,6	14,4	13,6	4,7	0,95	0,7	0
11sa	3,4 x10 ⁹	77	15,3	11,7	10,6	2,47	0,76	0,35	2x10 ⁻⁷
V	6,4 x10 ⁸	53	11	7	5,3	1,3	0,6	0,5	0
110	4,5 x10 ⁸	89	48	46,2	43,5	14,4	3,7	1,28	0
141	8,7 x10 ⁸	27,7	11	5,4	1,5	0,5	0,8	0,8	0
177	5,6 x10 ⁸	51,7	34	25	20,7	3,8	0,9	0,18	0
281	7,0 x10 ⁷	100	47	13,5	10,8	3,8	1,9	1	0
544	7.65 x10 ⁸	74	36,3	29,2	29	7,3	0,8	0,445	0

3.9.3. შარდოვანას მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე

შარდოვანას მოქმედება ბაქტერიოფაგებზე ცილის დენატურაციასა და ფერმენტების ინაქტივაციას იწვევს [131]. იმის დასადგენად, თუ როგორ მოქმედებს შარდოვანა ბრუცელოზურ ფაგებზე, ჩატარებულ იქნა ექსპერიმენტები, დროის სხვადასხვა მინაკვეთებში, სადაც გამოყენებულია 8 მოლარული შარდოვანა.

#24 ცხრილში ნაჩვენებია (3-3 ცდა) შარდოვანას მოქმედების შედეგად ათი ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგის (## TB, 02, 1066, 11sa, V, 110, 141, 177, 281, 544) ცხოველმყოფელი ნაწილაკების პროცენტული მაჩვენებელი.

როგორც # 24 ცხრილიდან ჩანს, ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე შარდოვანას მოქმედებისას შეიმჩნევა ფაგური ნაწილაკების ნაწილობრივი ინაქტივაცია. 20 წუთის შემდეგ ინაქტივირდება ფაგური ნაწილაკების 10%-დან – 45%-მდე; 40 წუთის შემდეგ 14%-დან - 57%; ხოლო 60 წუთის შემდეგ 17%-დან – 68%.

ცხრილი #24. შარდოვანას მოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე

ფაგის №	ფაგის კონტროლი	ცხოველმყოფელი ფაგების პროცენტი სხ/სხ ექსპოზიციის დროს		
		20წთ	40წთ	60წთ
TB	1,64 x10 ⁹	73,8	70,7	52,4
02	8,40 x10 ⁸	83,0	80,1	80,0
1066	1,59 x10 ⁹	63,0	63,0	62,0
11sa	2,80 x10 ⁸	86,0	84,0	83,0
V	2,56 x10 ⁸	90,0	86,0	82,0
110	4,82 x10 ⁹	76,0	76,0	49,0
141	1,44 x10 ⁹	81,0	80,0	57,0
177	6,0 x10 ⁸	55,0	50,0	45,0
281	1,75 x10 ⁹	78,0	43,0	32,0
544	4,20 x10 ⁸	78,0	76,0	76,0

3.9.4. ოსმოსური შოკის მოქმედება ბრუცელოზურ ბაქტერიოფაგებზე

ოსმოსური შოკის მოქმედება ბაქტერიოფაგებზე შევისწავლეთ ანდერსონის მიერ მოწოდებული კლასიკური მეთოდით [79]. იმის გასარკვევად თუ რამდენად მოქმედებს ელექტროლიტები ფაგის მთლიანობაზე და მის აქტივობაზე, NaCl -ს ხსნარში შევიტანეთ ფაგი და დავუმატეთ დისტილირებული წყალი. პარალელურად დავდგიტ ფაგის კონტროლი.

ცხრილ #25-ში მოყვანილია ოსმოსური შოკის ცდის შედეგები. #25 ცხრილში მოცემული შედეგებით ჩანს, რომ ბაქტერიოფაგები # TB, 1066, 11sa, 110, 141, 281 და 544 – ინარჩუნებენ აქტივობას ოსმოსური შოკის მოქმედების შედეგად, ხოლო ფაგი # 177 – 33,4%-ით ინაქტივირდება, ფაგი # V - 92,2%-ით და 02 – 89,9%.

ცხრილი #25. ოსმოსური შოკის მოქმედება ბრუცელოზურ ფაგებზე

ფაგის #	ფაგის კონტროლი	ცხოველმყოფელი ფაგების %
TB	1,01 x10 ⁹	100
02	6,85 x10 ⁹	10,1
1066	4,87 x10 ⁸	100
11sa	8,0 x10 ⁸	100
V	1,27 x10 ⁹	7,8
110	2,2 x10 ⁸	100
141	9,6 x10 ⁸	100
177	3,0 x10 ⁸	66,6
281	2,0 x10 ⁸	100
544	6,2 x10 ⁸	100

ამრიგად, ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგები უძლებენ ოსმოსურ შოკს და ელექტროლიტების მოქმედებას.

3.9.5. ბაქტერიოფაგებზე ულტრაიისფერი სხივების მოქმედება

შესწავლილ იქნა ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების ინაქტივაცია ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებით. ცდაში აღებულ იქნა ათი ფაგი: ## TB, 1066, 11sa, 110, 141, 281, 177, 02 , V და 544, დასხივების 10-10 წამიანი ინტერვალით. წინასწარი საორიენტაციო ცდებით შესწავლილ იქნა ფაგების დასხივება 5 წამის განმავლობაში, რის შედეგადაც ინაქტივირებული ფაგები არ დაფიქსირდა. ამის გამო ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება შევისწავლეთ 10 წამიდან. სხივების ეფექტურობის და სტანდრტულობის დასადგენად გამოყენებულია T2 ფაგი.

ბრუცელოზური ფაგების ულტრაიისფერი სხივებით დასხივების შედეგემოცემულია ცხრილ #26-ში, ხოლო ბრუცელოზური ფაგების უფ.სხივებით ინაქტივაციის კონსტანტები გამოვთვალეთ ფორმულით, რომელიც ნაჩვენებია ცხრილ #27-ში.

ცხრილი #26. ბრუცელოზური ფაგების უფ.სხივებით ინაქტივაციის კინეტიკა

ფაგის #	ფაგის კონტროლი (P ₀)	დასხივების დრო					
		10 წმ		20 წმ		30 წმ	
		ფაგის ტიტრი (P)	არაინაქტივირებული ფაგის %	ფაგის ტიტრი (P)	არაინაქტივირებული ფაგის %	ფაგის ტიტრი (P)	არაინაქტივირებული ფაგის %
T2	1,4x10 ¹⁰	6x10 ⁶	0,04	8x10 ⁴	5x10 ⁻⁴	1,3x10 ³	9x10 ⁻⁵
TB	5x10 ⁹	3,2x10 ⁸	6,4	4,08x10 ⁷	0,81	3x10 ⁶	0,06
02	1,26x10 ⁷	11x10 ⁴	0,87	9,35x10 ⁴	0,7	3,2x10 ⁴	0,25
1066	1,7x10 ⁸	1,57x10 ⁶	0,92	1,9x10 ⁵	0,11	9,5x10 ⁴	0,055
11sa	3,7x10 ⁸	1x10 ⁶	0,27	1,3x10 ⁵	0,035	6,04x10 ⁴	0,016
V	1,12x10 ⁸	4,2x10 ⁵	0,37	3,18x10 ⁴	0,028	1,4x 10 ⁴	0,0125
110	4,04x10 ⁸	1,6x10 ⁶	0,39	7x10 ⁵	0,173	1,365x10 ⁴	0,0033
141	1,15x10 ⁸	3,9x10 ⁵	0,34	6,7x10 ⁴	0,058	2x10 ⁴	0,017
177	3,6x10 ⁸	1,48x10 ⁶	0,41	3,82x10 ⁵	0,10	1,21x10 ⁵	0,034
281	5,66x10 ⁷	1,1x10 ⁵	0,2	1,6x10 ⁴	0,028	6,3x10 ³	0,011
544	1,43x10 ⁸	3,13x10 ⁵	0,22	1,15x10 ⁵	0,08	2,91x10 ⁴	0,02

ცხრილი #27. ბრუცელოზური ფაგების უფ.სხივებით დასხივების კონსტატები

ფაგის #	ინაქტივაციის კონსტანტა 10 წამზე	T2- ფაგის მიმართ მდგრადობა	10 წმ		20 წმ		30 წმ	
			Po/ P	Ig Po/ P	Po/ P	Ig Po/ P	Po/ P	Ig Po/P
T2	0,773	1	2333,3	3,37	175000	5,24	1076923	6,03
TB	0,274	2,82	15,63	1,19	122,5	2,08	134,7	2,12
02	0,24	3,22	114,5	2,05	134,7	2,13	393,7	2,59
1066	0,47	1,64	108,2	2,03	894,7	2,95	1789,4	3,25
11sa	0,59	1,31	370	2,56	2846	3,45	6125,8	3,78
V	0,56	1,38	266,6	2,42	8000	3,9	3522	3,54
110	0,55	1,40	252,5	2,40	577	2,76	2959,7	3,47
141	0,57	1,36	294,8	2,46	1716,4	3,23	5750	3,75
177	0,54	1,43	243,2	2,38	942,4	2,97	2975	3,47
281	0,62	1,25	514,5	2,71	3537,5	3,54	8984,1	3,95
544	0,60	1,28	456,8	2,65	12434,8	3,69	4914	3,69

შედეგად დიდი გამძლეობით გამოირჩევა TB ფაგი, შედარებით სუსტია #02 და #1066, ხოლო 4 ფაგი:## V, 110, 141 და 177 მსგავსნი არიან გამძლეობით და მათი არაინაქტივირებული ფაგების შემცველობა 0,34-0,41% ფარგლებშია. ყველაზე მგრძობიარენი აღმოჩნდნენ ფაგები:## 281, 544 და 11sa. შემდგომი 20 წმ დასხივება გვიჩვენებს წრფივ ინაქტივაციას, ისევე როგორც 30წმ ინაქტივაციის დროს. ბრუცელოზური ფაგები უფრო გამზლენი აღმიჩნდნენ T2 ფაგთან შედარებით. მათ შორის ყველაზე მეტად ინარჩუნებს ცხოველყოფელობას ფაგი #02, რომლის ცოცხალი ნაწილაკების რაოდენობა ნახევარ წუთიანი დასხივების შედეგად უდრიდა 0,25%.

3.10. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების *B. abortus* შტამებზე ინფიცირების ეფექტურობის შესწავლა

ფაგების დიფერენცირებისათვის, მათი ლიზისური მოქმედების პოტენციალისა და ადსორბციული აპარატის რეცეპტორული სპეციფიურობის უფრო დეტალური გამოსაკვლევად, საჭირო გახდა მათი ბაქტერიულ უჯრედებზე ინფიცირების ეფექტურობის შესწავლა. ფაგების ბაქტერიულ შტამებზე ინფიცირების ეფექტურობა განისაზღვრება გამოსაკვლევ შტამებზე ფაგის ტიტრის განსაზღვრით შედარებით პატრონ-უჯრედზე გამოვლენილ ფაგის ტიტრთან. ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების # TB, 02, 1066, 11sa, V, 110, 141, 177, 281 და 544 - დათესვის ეფექტურობა *B. abortus* 141 და *B. abortus* 19 შტამებზე.

როგორც #28 ცხრილიდან ჩანს, #TB და #02 ფაგების გამრავლებისას *B. abortus* 141 შტამზე და შემდგომში ტიტრის დადგენით *B. abortus* 19 შტამზე, არ გამოვლინდა რაიმე დიდი განსხვავება მათი ინფიცირების ეფექტურობის განსაზღვრით. ფაგების ნაწილაკების რაოდენობა ერთი და იგივე ხარისხის ფარგლებშია 10^9 , თუმცა ინფიცირების ეფექტურობის კოეფიციენტი 0,83 და 0,88 ტოლია. დანარჩენი 8 ფაგის ეფექტურობა დაეცა ერთი ხარისხით 10^9 დან 10^8 მდე, ხოლო კოეფიციენტი 0,4 დან 0,2-მდეა.რაც შეეხება შებრუნებულ ვარიანტს, როდესაც ფაგი ჯერ მე-19 შტამზე იქნა გამრავლებული და შემდგომ 141 შტამზე გატიტრული, ჩანს რომ ##110, 281, 544 ფაგების ინფიცირების ეფექტურობა 1-ს ტოლია. ## TB, 11sa, V, 141, და 177 ფაგების ინფიცირების ეფექტურობა 1-ზე მეტია, ხოლო 1066 ფაგისათვის მკვეთრად დიდია და 400 ჯერ გაზრდილია.

ცხრილი #28. ფაგების ინფიცირების ეფექტურობა ბრუცელოზურ შტამებზე

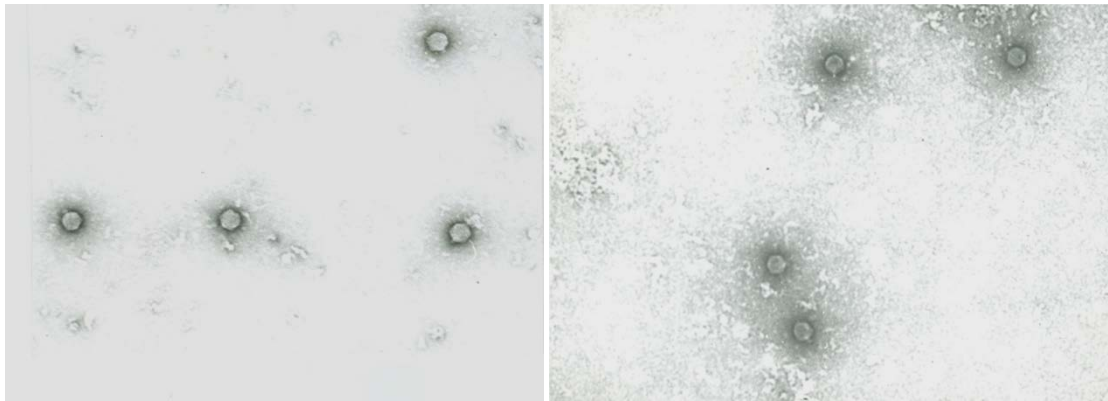
ფაგის #	<i>B.abortus</i> 141 შტამზე გამრავლებული ფაგების ტიტრები		ინფიცირების ეფექტურობა <i>B.abortus</i> 19 შტამზე B/A	<i>B.abortus</i> 19 შტამზე გამრავლებული ფაგების ტიტრები		ინფიცირების ეფექტურობა <i>B.abortus</i> 141 შტამზე B/A
	<i>B.abortus</i> 141 (A)	<i>B.abortus</i> 19 (B)		<i>B.abortus</i> 19 (A)	<i>B.abortus</i> 141(B)	
	TB	5,6x10 ⁹		4,7x10 ⁹	0,83	
02	2,5x10 ⁹	2,2x10 ⁹	0,88	9x10 ⁷	4,5x10 ⁷	0,5
1066	2,8x10 ⁹	8,0x10 ⁸	0,28	1,0x10 ⁷	4,15x10 ⁹	0,415
11sa	4,4x10 ⁹	1,9x10 ⁹	0,43	3,45x10 ⁹	3,6x10 ⁹	1,04
V	2,0x10 ⁹	5x10 ⁸	0,25	4,6x10 ⁹	5,6x10 ⁹	1,2
110	5,0x10 ⁹	1,04x10 ⁹	0,20	3,4x10 ⁹	3,0x10 ⁹	1
141	2,8x10 ⁹	6,2x10 ⁸	0,22	1,83x10 ⁹	3,2x10 ⁹	1,75
177	4,1x10 ⁹	9x10 ⁸	0,21	2,9x10 ⁹	3,35x10 ⁹	1,15
281	1,8x10 ⁹	4,2x10 ⁸	0,23	9x10 ⁸	8,0x10 ⁸	1
544	2,6 x10 ⁹	1,03 x10 ⁹	0,4	1,2 x10 ¹⁰	1,2 x10 ¹⁰	1

შედეგებიდან გამომდინარე, შემდგომში ფაგების გასამრავლებლად გამოყენებულ იქნა *B.abortus* 141 შტამი. უნდა ვივარაუდოდ, რომ ფაგების ტიტრის ასეთი სხვაობა აიხსნება მოდიფიკაციის მოვლენით, რომელიც დაკავშირებულია არამემკვიდრული ერთი ნიშან-თვისების ცვალებადობით.

3.11. ფაგების ნაწილაკების მორფოლოგია

ბრუცელოზური ფაგების მორფოლოგიის შესასწავლად მომზადდა 10 ფაგის კონცენტრატი, რომელთა ტიტრები მერყეობდა 10^{10} - 10^{11} ნაწ/მლ ჰერშის, კალმანზონისა და ბრონფენბრენერის მეთოდით (იხ. მეთოდები).

შესასწავლად აღებულ იქნა შემდეგი ფაგები: ##TB, 02, 1066, 11sa, V, 110, 141, 177, 281 და 544. ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით დადგინდა, რომ ყველა შესწავლილ ფაგს ახასიათებს ნაწილაკების მსგავსი მორფოლოგია. მათ აქვთ ჰექსაგონალური ფორმის თავი, ზომით $600 \times 600 \text{ \AA}$ დიამეტრში და მოკლე $150-200 \text{ \AA}$ სიგრძის წანაზარდი. აკერმანის კლასიფიკაციის [68] მიხედვით, შესწავლილი ფაგები მიეკუთვნება Podoviridae-ს ოჯახს.



სურათი #2. ფაგი TB (x100 000)

სურათი #3. ფაგი 11sa (x72 000)

3.12. ბრუცელოზური ფაგების პრაქტიკული გამოყენება

ჩვენს მიერ შერჩეული და შესწავლილი 10 ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგი: # TB, 02, 1066, 11sa, V, 110, 141, 177, 281 და 544 - შემოწმებულ იქნა გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტში არსებული სამუზეუმო შტამებზე, ასევე საქართველოს სოფლის მეურნეობის ვეტერინარიის დეპარტამენტის (LMA), დაავადებათა კონტროლის ცენტრისა (NCDC) და აშშ-ს ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის სასოფლო-სამეურნეო ცენტრსა და სამკურნალო ვეტერინარიის დეპარტამენტის (LSU) მიერ ახლადგამოყოფილ იზოლირებულ ბრუცელოზურ შტამებზე, სულ 146 იზოლატი.

2010 წელს აშშ-ს ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის ვეტერინარიის დეპარტამენტში (LSU) ფაგოტიპირებისათვის ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა 7 ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგი გამრავლებული *B. abortus* 141-ზე: ##TB, 02, 1066, 281, 177, 544, 11sa სხვადასხვა დროს გამოყოფილ ბრუცელას სამუზეუმო 9 შტამზე: *B. abortus* 19; *B. abortus* RB51; *B. canis* (LSU); *B. canis* (SVM); *B. ovis* ; CDC1-BO1; CDC2-BO2; CDC3-NF2653; *B. neotomae*. შემდგომში, 2011 წლის მაისში იმავე უნივერსიტეტში, ფაგოტიპირებისათვის გამოყენებულ იქნა 10 ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგი გამრავლებული *B. abortus* 141-ზე: ##TB, 02, 1066, 281, 177, 544, 11sa, V, 141, 110 როგორც სამუზეუმო, ასევე ახლად გამოყოფილ ბრუცელოზურ შტამზე, სულ 13 შტამი: *B. abortus* 19; *B. abortus* RB51; BC- LSU; BC - SVM; BO; CDC1-BO1; CDC2-BO2; CDC3-NF2653; BN; SDR; BA.2308; BM. 16M; BS. 1330. 2011 წლის ნოემბერში ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის ვეტერინარიის დეპარტამენტში ისევ ჩატარდა კვლევითი სამუშაოები ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით, როგორც ფაგოტიპირება. ამჯერად შემოწმებულ იქნა 15 ბრუცელოზური შტამი: *B. abortus* S19; *B. abortus* S19 (shiport); *B. abortus* RB51; BC-LSU; BC- SVM 2; *B. ovis*; *B. ovis*(shiport); CDC1-BO1; CDC2-BO2; CDC3-NF2653; *B. neotomae*; SDRL; BA.2308; BM. 16M; BS. 1330- ბრუცელოზური ფაგებით, რომლებიც

გამრავლებული იყო როგორც *B. abortus* 141-ზე ასევე გამრავლებული *B. abortus* 19-ზე. სამივე ვიზიტის დროს წინასწარ დადგინდა ფაგების ტიტრები და მათი სამუშაო განზავებები (RTD) პატრონ-უჯრედ *B. abortus* 141-ზე და *B. abortus* 19-ზე. ცდებში გამოყენებული ბაქტერიოფაგების ტიტრების შედეგები ნაჩვენებია ცხრილ #29-ში.

ცხრილი #29. ბრუცელოზური ფაგების ტიტრები და მათი სამუშაო განზავებები

(შტამ *B. abortus* 141-ზე და *B. abortus* 19-ზე)

ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგები	<i>B. abortus</i> 141-ზე გამრავლებული		შტამ <i>B. abortus</i> 19-ზე გამრავლებული	
	ტიტრები	RTD	ტიტრები	RTD
TB	$3,36 \times 10^9$	10^3	$3,8 \times 10^9$	10^3
02	$3,26 \times 10^9$	10^3	9×10^7	10^3
1066	$1,76 \times 10^9$	10^3	1×10^7	10^3
11sa	$3,36 \times 10^9$	10^3	$3,36 \times 10^9$	10^3
281	$2,8 \times 10^9$	10^3	$2,8 \times 10^9$	10^3
177	$2,8 \times 10^9$	10^3	$2,8 \times 10^9$	10^3
544	$4,43 \times 10^9$	10^3	$1,2 \times 10^{10}$	10^3
V	$2,8 \times 10^9$	10^3	$2,8 \times 10^9$	10^3
141	$2,55 \times 10^9$	10^3	$2,55 \times 10^9$	10^3
110	$3,3 \times 10^9$	10^3	$3,3 \times 10^9$	10^3

სამუზეუმო შტამებზე ფაგოტიპირებისათვის გამოყენებულ იქნა ათი ბრუცელოზური ფაგი გამრავლებული შტამ *B.abortus* 141-ზე. აღებულ იქნა TB ფაგის ლითიური სპექტრი, როგორც ეტალონი. ამ ფაგის 10^3 RTD და RTD თითქმის ერთნაირად მოქმედებს *B.abortus*-ს შტამებზე, გარდა შტამ C68. ამ ფაგის მსგავსად მოქმედებს #02, 11sa, V, 544. მათი მოქმედება შტამ C68-ზე განსხვავდება ისევე, როგორც ფაგი TB-ს შემთხვევაში. ფაგები #1066, 110, 177 და 281-ს მეშვეობით შესაძლებელია *B.abortus* შტამების დიფერენცირება. ფაგი #1066-ის დიაპაზონი არ ვრცელდება შტამ C68-ზე. ფაგი #110 იძლევა განსხვავებულ რეაქციას შტამებზე 64 და C68. სხვადასხვა ლითიური აქტივობით ხასიათდება ფაგი #177-ს RTD, რომლის მოქმედება ანალოგიურია TB ფაგის მოქმედების 4 შტამზე: 141, 19, 99 და 544, შტამები 64 და 9 - ნაკლებ მგრძობიარეა, ხოლო შტამი C68 რეზისტენტულია ამ ფაგის მიმართ. ფაგი #281-ის მეშვეობით შეიძლება დიფერენცირება *B.abortus* 141, დანარჩენი ფაგების მოქმედების სპექტრი მსგავსია. #141 ფაგის RTD-ს მოქმედება *B.abortus* -ს შტამებზე მკვეთრად განსხვავდება TB ფაგის მოქმედებისაგან, გარდა შტამ *B.abortus* 9-სა, რომელზეც ისეთივე ლითიურ აქტივობას იჩენს, ხოლო შტამი C68 მის მიმართ რეზისტენტულია. *B.suis*-ის შტამების შიდასახეობრივი დიფერენცირებისათვის გამოყენებული ათი ფაგიდან, საინტერესო იყო ახლადგამოყოფილი ფაგების # 11 sa და 141-ს სპექტრი TB ფაგთან შედარებით. აღნიშნული ფაგები განსხვავებული მოქმედების სპექტრით ხასიათდებიან. ფაგ 141-ის RTD-ს მიმართ *B.suis*-ის ყველა შტამი რეზისტენტულია, ხოლო შტამებზე 7s, 11sa და 1330 გამოვლინდა მხოლოდ თითოეული ნეგატიური კოლონიები განუზავებელი SCl ფაგის მოქმედებისას (tv). ასევე რეზისტენტულია *B.suis*-ის შტამები ფაგი 11sa RTD-ს მიმართ, გარდა ერთისა (N52s/z), რომელიც იძლევა ცალკეულ ნეგატიურ კოლონიებს, განსხვავებით TB ფაგის მოქმედებისგან. განუზავებელი ფაგის მიმართ კი შტამების მგრძობიარეობა TB ფაგის მოქმედების ანალოგიურია. *B.abortus* -ს შტამებზე ჩატარებული ცდებიდან გამომდინარე შესაძლებელია საორიენტაციო ფაგოტიპირების სქემის ჩამოყალიბება, რომელიც

შემდგომში უფრო დიდ მასალაზე და ფართო მამტაბით გაივლის აპრობაციას. გ.ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტში არსებული სამუზეუმო ბრუცელოზური შტამების ფაგომგრძნობელობის ცდები ნაჩვენებია ცხრილ #30-ში.

ჩვენს მიერ, სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში საკვლევი პათოლოგიური მასალიდან გამოყოფილი კულტურების იდენტიფიცირებისათვის შემოწმებულია და იდენტიფიცირებულია ბაქტერიოფაგების მეშვეობით მსვილფეხა რქოსანი ცხოველებიდან ახლადგამოყოფილი 31 ნიმუში. მათ შორის რძე, სისხლი და 3 აბორტირებული ნაყოფი. ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგების 10^3 RTD და RTD -ს მოქმედება (პატრონ-უჯრედი *B.abortus* 141) 31 შტამიდან 18 მგრძნობიარე აღმოჩნდა, რითაც შეგვიძლია ვივარაუდოთ რომ ეს კულტურები *B.abortus*-ს მიეკუთვნება, რაც ასევე დადასტურდა სოფლის მეურნეობის ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიის მიერ ჩატარებული გენეტიკური ანალიზის მიხედვით. დანარჩენი 13 ნიმუში რეზისტენტული აღმოჩნდა ბაქტერიოფაგების მოქმედების მიმართ. შედეგები ნაჩვენებია ცხრილ #31-ში.

საქართველოს დაავადებათა კონტროლის ცენტრში ადამიანების სისხლის ნიმუშებიდან გამოყოფილი 42 კულტურა შემოწმებულ იქნა 10 ბრუცელოზური ბაქტერიოფაგის, გამრავლებული შტამ *B.abortus* 141ზე, 10³RTD და RTD მოქმედებით. აქედან 3 ნიმუშის კულტურა: FY0708-00041, FY0708-00079 და 10C001003/03/115- მგრძნობიარე აღმოჩნდა ფაგების მოქმედების მიმართ, რაც *B.abortus*-ს ახასიათებს. დანარჩენი ნიმუშების კულტურები რეზისტენტულები იყვნენ ყველა ფაგის 10³RTD და RTD მიმართ და სავარაუდოდ *B.melitensis*-ს უნდა წარმოადგენდნენ. დაავადებათა კონტროლის ცენტრის მიერ გამოყოფილ მიკრობთა იდენტიფიკაციის შედეგები ნაჩვენებია ცხრილ #32-ში.

2010-2011 წლებში, სამი ვიზიტის დროს აშშ-ს ლუიზიანას შტატის უნივერსიტეტის ვეტერინარიის დეპარტამენტის ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში ბრუცელების ფაგოტიპირებისათვის გამოვიყენეთ ჩვენს მიერ შერჩეული 10 ბრუცელოზური ფაგის 10³RTD და RTD, გამრავლებული ორ ვარიანტად: შტამ *B.abortus* 141-ზე და *B.abortus* 19-ზე. წინასწარი კვლევებით დადგენილია მათი ტიტრები და სამუშაო განზავებები (იხ. ცხრილი #29). შემოწმებულ იქნა როგორც ადამიანებიდან, ასევე მსხვილფეხა რქოსანი ცხოველებიდან სხვადასხვა დროს გამოყოფილი 15 ბრუცელოზური კულტურა.

როგორც გამოკვლევებმა გვიჩვენა, სხვადასხვა შტამზე გამრავლებული ფაგების ლითიური სპექტრი რამდენადმე განსხვავდება ერთმანეთისაგან. მაგალითად, *B.abortus* 141-ზე გამრავლებულ TB ფაგის მიერ ლიზირებულია *B.neotomae*-ს შტამი, რომელიც მეორე ვარიანტში (TB გამრავლებული *B.abortus* 19-ზე) რეზისტენტულია, და პირიქით, შტამი SDRL რეზისტენტულია პირველი ვარიანტის ფაგის მიმართ, და სენსიბილურია მეორე შემთხვევაში. საინტერესოა *B.ovis*-ის სრული რეზისტენტობა *B.abortus* 19-ზე გამრავლებული ფაგების მთელი კომპლექტისადმი, ხოლო *B.abortus* 141-ზე გამრავლებულ TB, 177 და 544 ფაგების ზემოქმედებით განიცდიან ლიზისს. ახლადგამოყოფილი ფაგების 11 sa და 141-ს ლიზისური სპექტრის მიხედვით შესაძლებელი გახდა *B.canis* იდენტიფიცირება სხვა შტამებისაგან ისევე, როგორც *B.melitensis*- 16M ეტალონური შტამისა, რომელიც რეზისტენტულია TB ფაგის მიმართ., ჩვენი აზრით, ფაგოტიპირების ცდებისათვის სასურველია გამოყენებულ იქნას ფაგების კომპლექტი გამრავლებული ორივე შტამზე *B.abortus* 141-ზე და *B.abortus* 19-ზე.

შედეგების განხილვა

ინფექციურ დაავადებათა შორის ბრუცელოზს ერთერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. აღნიშნული დაავადების გამომწვევებს ბრუცელებს მაღალი ინვაზიურობა და აგრესიული თვისებები ახასიათებს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის მეათე რედაქციის მიხედვით, ბრუცელოზი I კლასის 23 რუბრიკის „ზოგიერთი ინფექციური და პარაზიტარული დაავადებები“ ზოოანთროპოზოზებს მიეკუთვნება.

როგორც ცნობილია, ადამიანისათვის ზოოანთროპოზოზური დაავადების დროს ინფექციის წყაროს ან რეზერვუარს წარმოადგენს უპირველესად დაავადებული, ან ინფექციის მატარებელი ცხოველები, რომლებთანაც ადამიანს აქვს ხშირი კონტაქტი, აგრეთვე გაბინძურებული გარემო და კვების პროდუქტები.

აღსანიშნავია, რომ ადამიანთა კოლექტივში ზოოანთროპოზოზური დაავადების აღმძვრელები არ ცირკულირებენ, ვინაიდან ადამიანი მათთვის ჩიხს წარმოადგენს, თუმცა გამონაკლისს წარმოადგენს შავი ჭირი და ყვითელი ცხელება. ცხოველთა შორის ეპიზოოტიების გავრცელება დაკავშირებულია ერთის მხრივ, გარეული და სასოფლო-სამეურნეო ცხოველების მიგრაციასთან, დაავადების მსვლელობის ლატენტურ ფორმასთან, მეორეს მხრივ, დაავადების მწვავე ფორმიდან ქრონიკულში გადასვლა და დაგვიანებული დიაგნოსტიკა-მკურნალობასთან. ბრუცელოზის სადიაგნოსტიკოდ კლინიკური მონაცემების და ანამნეზის გარდა აუცილებელია გამოკვლევები. თითოეული დაავადების შემთხვევა უნდა იქნეს დადასტურებული ლაბორატორიულად. ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა მოიცავს შემდეგ მეთოდებს: 1. ბაქტერიოლოგიური - პათოგენის გამოყოფა და მისი იდენტიფიკაცია; 2. სეროლოგიური დაავადებულის სისხლის შრატში იმუნური ანტისხეულების დადგენა რაიტის აგლუტინაციის რეაქციით ბრუცელოზური დიაგნოსტიკუმის გამოყენებით; 3. იმუნური ფლუორესენციის

მეთოდი; 4. ალერგიული მეთოდი - ბიურნეს რეაქცია ბრუცელისის გამოყენებით; 5. ფაგოდიაგნოსტიკა (სახეობის დადგენა) და ფაგოტიპირება (შიდასახეობის დიფერენცირება).

წარმოდგენილ ნაშრომში შესწავლილი მხოლოდ 36 სამუზეუმო შტამიდან 11 მიეკუთვნება *Brucella melitensis*, მათ შორის 4 შტამი გამოყოფილია თბილისში, დანარჩენი 7 შტამი გერმანიაში, ბულგარეთში, რუსეთში, ყაზახეთში. 7 *Brucella abortus*-დან 3 შტამი იზოლირებულია თბილისში, 2-2 შტამი რუსეთსა და ინგლისში და *Brucella suis* 18 შტამი გამოყოფილია სხვადასხვა ქვეყნებში როგორცაა: აშშ (2 შტამი), ჩეხეთი (2 შტამი), ინგლისი, ბულგარეთი, რუსეთი, იტალია, არგენტინა, პოლონეთი (9 შტამი).

გამოყოფის წყაროს მიხედვით ოთხივე *Brucella melitensis* თბილისის შტამი ადამიანის სისხლიდან არის იზოლირებული, ისევე როგორც გერმანიასა და რუსეთში. ინგლისში გამოყოფილი შტამი მსხვილფეხა რქოსანიდანაა მიღებული, 3 შტამის წარმოშობა უცნობია. რაც შეეხება *Brucella abortus* -ის შტამებს 2 თბილისური შტამი ადამიანის სისხლიდანაა, 1-სავაქცინოა, 1-საერთაშორისო ეტალონია, 2- მსხვილფეხა რქოსანიდანაა, 1 ინგლისისიდან მიღებული შტამის გამოყოფის წყარო უცნობია. *Brucella suis* -ის შტამების გამოყოფის წყარო ძირითადად ღორებია - 10 შტამი, ასევე კურდღელი (2), 3 შემთხვევაში - მსხვილფეხა რქოსანები, 2 შტამი - ადამიანის სისხლი საქართველოში 2009-2011 წწ-ში ახლადგამოყოფილი 42 ბრუცელოზური შტამი ადამიანის სისხლიდანაა იზოლირებული, ხოლო 32 მსხვილფეხა და წვრილფეხა რქოსანთა სისხლიდან, რძიდან და აბორტირებული ნაყოფიდან.

როგორც ვხედავთ, ბრუცელოზის გავრცელების არეალი საკმაოდ ფართოა და მოიცავს მსოფლიოს ბევრ ქვეყანას და კონტინენტს, ხოლო დაავადებულთა შორის, ჩვენს გამოკვლევებში, არიან როგორც ადამიანები, ასევე სხვადასხვა ცხოველები და

კვების პროდუქტები. ბრუცელოზის როგორც დაავადების ზუსტი დიაგნოზის დასადგენად აუცილებელ პირობას წარმოადგენს მიკრობის გამოყოფა და მისი იდენტიფიცირება. შტამების შესწავლა მიმდინარეობდა ყველა იმ ტესტების განსაზღვრით, რომლებიც დამახასიათებელია ბრუცელებისთვის. ნაცხების ოპტიკური მიკროსკოპით შესწავლით დადგინდა, რომ არც ერთი სახეობის ბრუცელები სრულიად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. ბაქტერიული უჯრედები მომრგვალო ან ოვოიდური ფორმისანი არიან, დაჯგუფების გარეშე, ზომით დაახლოებით 1მკმ.

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ტესტია ბრუცელების მყარ ნიადაგზე კოლონიების ზრდის თავისებურების, ზომის, ფორმის და სტრუქტურის დადგენა. ცნობილია, რომ ბრუცელას მიკრობები ძირითადად S ან R ფორმაში არიან, ხოლო მედიკამენტებით ნამკურნალევი ქრონიკულ დაავადებულთაგან გამოყოფილი ჰემოკულტურები ხშირად L-ფორმაშია.

შესწავლილი შტამების ბაქტერიული კოლონიების ზომები მერყეობდა 1დან-5მმ დიამეტრში, ამობურცული, სწორი კიდეებით, მოთეთრო-მონაცისფრო, ზოგჯერ ბაცი თაფლისფერის შეფერილობით. აკრიფლავინის ტესტით დადგინდა, რომ ყველა შესწავლილი შტამის კოლონიები S -ფორმაშია, რაც განპირობებული იყო მიკრობისათვის ზრდის ოპტიმალური პირობებით. S ფორმის ბრუცელების კოლონიები შეიცავენ ლიპოპოლისაქარიდულ კომპლექსს, რომელიც განლაგებულია უჯრედის კედელზე, რის გამოც მიკროორგანიზმი გრამუარყოფითად იღებება. იგივე ლიპოპოლისაქარიდული კომპლექსი განაპირობებს გრამუარყოფითი უჯრედის ვირულენტობას და ანტიგენურ თვისებებს, ამავდროულად თავად მიკრობისათვის დაცვით ფაქტორს წამოადგენს, რითაც იცავს მას ნგრევისაგან.

ვინაიდან ყველა სახეობის S ფორმის ბრუცელების ბაქტერიული კოლონიების ზომები ვარიაბელურია, აქვთ მსგავსი აგებულების ლიპოპოლისაქარიდული

ჯაჭვები და უჯრედის ზედაპირზე A და M ცილები მათი დიფერენცირება ჯვარედინა სეროლოგიური რეაქციებით პრაქტიკულად შეუძლებელი ხდება. თუმცა, უნდა აღიშნოს, რომ რაიტისა და ჰედელსონის რეაქციებს დაავადების დიაგნოსტიკის შემთხვევაში განსაკუთრებული როლი ენიჭება. ამ შემთხვევაში გამოიყენება დიაგნოსტიკუმები S და R -ანტიგენებით. ბრუცელების ზოგი სახეობა S -ფორმაშია თავიდანვე. ასეთებია *B.melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*. არახელსაყრელ პირობებში ან მათთვის უცხო ორგანიზმში პარაზიტობისას დისოციირებენ R-ფორმაში, თუმცა ხელსაყრელი პირობები რევერსიის საფუძველს იძლევა. *B. ovis* და *B. canis* მუდმივად R-ფორმაში იმყოფებიან, თუმცა ლიტერატურაში აღწერილია S -ფორმაში გადასვლის შემთხვევები. კოლონიების სტრუქტურის ცოდნა ძალზედ მნიშვნელოვანია, რადგან S ან R- ფორმის დიფერენცირებისათვის გამოიყენება სპეციფიკურად მომქმედი ფაგები.

დამატებითი ტესტი, რომელიც გამოიყენება სახეობის დიფერენცირებისათვის მიკრობის მყარ ნიადაგზე ზრდის უნარის განსაზღვრა გარკვეული ქიმიური რეაგენტების დამატებით, ისეთების როგორცაა ანილინის საღებავები თიონინი და ფუქსინი. ცნობილია, რომ ორივე კომპონენტის თანაობისას იზრდება მხოლოდ *B. melitensis*, ფუქსინის დამატებისას - *B.abortus*, თიონინის - *B.suis*. ამგვარი ტესტით დადასტურდა, რომ კოლექციაში არსებული ბრუცელას შტამები ხანგრძლივი შენახვის პირობებში ინარჩუნებდნენ საწყის სტრუქტურას S ფორმას და შერჩევითად იზრდებიან განსხვავებულ ნიადაგებზე.

ბიოქიმიური აქტივობის შესასწავლად ყურადღება ექცეოდა მიკროორგანიზმის მიერ ფერმენტების წარმოქმნის უნარს. ტრადიციულად შეისწავლება მიკრობის მიერ შაქრების ფერმენტაციის უნარი. ამ შემთხვევაში, კერძოდ ბრუცელები, იჩენენ საკმაოდ დაბალ აქტივობას. როგორც შედეგებიდან ჩანს, ყველა შტამი აქტიურად

წარმოქმნის მათთვის დამახასიათებელ ფერმენტებს როგორცაა: ოქსიდაზა, კატალაზა, ურეაზა, ხოლო გოგირდწყალბადი შერჩევითად.

ამგვარად, 36 სამუზეუმო ბრუცელა შტამის მორფო-კულტურალური, ბიოქიმიური და სეროლოგიური თვისებების შესწავლით დადასტურდა, რომ ისინი ამ სახეობებისათვის დამახასიათებელ ნიშან-თვისებებს ატარებენ და მათი ტიპური წარმომადგენლები არიან.

დღეს–დღეობით სამედიცინო პრაქტიკაში მწვავე ფორმის ბრუცელოზის სამკურნალოდ გამოიყენება ანტიბიოტიკების სხვადასხვა ჯგუფები იმუნომოდულატორებთან კომპლექსში (ინტერფერონი, ციკლოფერონი). ინტერფერონის გამოყენებამ გამოავლინა გვერდითი მოვლენები, ციკლოფერონი ახლა გადის კლინიკურ გამოცდას. ყოველივე კონკრეტულ შემთხვევებში გასათვალისწინებელია მიკრობის ანტიბიოტიკებისადმი მგრძობელობა, პრეპარატის მოქმედების მექანიზმი, ლოკალიზაცია, ტრანსპორტირების გზები. ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სამკურნალოდ გამოიყენებენ ტეტრაციკლინის რიგის, ამინოგლიკოზიდებს, ცეფალოსპორინებს და სხვა პრეპარატებს. უკანასკნელ წლებში ორსულ ქალებს და მცირეწლოვან ბავშვებს კურნალობენ ტრიმეტოპრიმით. როგორც ჩვენს მიერ ჩატარებულ ცდებიდან ჩანს, ყველა შესწავლილი შტამი, ერთის გამოკლებით, რეზისტენტული აღმოჩნდა ამ პრეპარატის, ისევე, როგორც ცეფინაზინი მიმართ. ბრუცელოზის მკურნალობა ხანგრძლივად მიმდინარეობს. მხოლოდ ერთი ანტიბიოტიკის გამოყენება ხშირად არაეფექტურია და იწვევს რეციდივებს, რეზისტენტული და L-ფორმის შტამების ჩამოყალიბებას, რომელთა იდენტიფიცირება დიდ სიძნელეს წარმოადგენს. კონკრეტულ გამოკვლევებში რაიმე კორელაცია სხვადასხვა სახეობების და მათზე ანტიბიოტიკების ზემოქმედების არ იქნა აღნიშნული, ისე რომ ამ ნიშნით მათი დიფერენცირება შეუძლებელია.

როგორც უკვე ავლინებთ, ბრუცელოზის დიაგნოსტიკა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის რეკომენდაციებით გამოკვლევების რიგი მეთოდებითაა რეგლამენტირებული, მათ შორის ბრუცელების TB რეფერენს ფაგისადმი მგრძობელობის განსაზღვრა. შემდგომში დაემატა Wb (Weybridge), Fi (Firenze), Bk2 (Berkley) და R ფაგები. მოგვიანებით ბრუცელების სისტემატიკის საერთაშორისო კომიტეტის ანგარიშში (მანჩესტერი) აღნიშნულია ამ ფაგებთან დაკავშირებულ პრობლემების და მათი ვარგისიანობის შესახებ. მათივე რეკომენდაციით ფაგოტიპირების არსებული სქემა გადახედვას მოითხოვს. ამსთან დაკავშირებით დავისახეთ ამოცანა არსებული კოლექციიდან შეგვერჩია და გამოგვეყო ახალი ფაგები, რომელთა მეშვეობით შესაძლებელი იქნებოდა ბრუცელების დიფერენცირება მათი მგრძობელობის მიხედვით განუზავებელ და სამუშაო განზავებაში მყოფ ფაგებისადმი. TB რეფერენს ფაგი ავლენს გარკვეულ სპეციფიურობას და არ მოქმედებს *Brucella melitensis*-ის სახეობაზე. სხვა დანარჩენი სახეობების მიმართ ეს ფაგი არასპეციფიურია.

შიდასახეობრივ ტიპირებისათვის, ძირითადად, ლიზოგენურ კულტურებიდან გამოყოფილი ზომიერი ფაგები გამოიყენება. ასეთი ფაგები ლითიური სპექტრის მაღალი სპეციფიურობით ხასიათდებიან.

ჩვენს მიერ ულტრაიისფერი სხივების გამოყენებით გამოყოფილი ფაგებიდან, მოქმედების სპექტრის მიხედვით შევარჩიეთ 2 ახალი და 8 საკოლექციო ფაგი. შეიქმნა კომპლექტი რომლის მეშვეობით წარმატებით ჩატარდა (NCDC, LMA, LSU-ში) ბრუცელების იდენტიფიკაციის და დიფერენციაციის ცდები და დადასტურდა მიკრობთა გენეტიკური ანალიზით.

დასკვნები

1. შესწავლილ იქნა საკოლექციო ბრუცელოზური შტამების მორფო-კულტურალური, ბიოქიმიური და სეროლოგიური თვისებები. დადგინდა ამ სახეობებისათვის დამახასიათებელი ტიპური ნიშან-თვისებები.
2. 28 ბრუცელოზური შტამი შემოწმდა განსხვავებული მექანიზმის მქონე 14 სხვადასხვა ანტიბიოტიკის მიმართ. ანტიბიოტიკომგრძობელობის შესწავლის შედეგად, დადგინდა მათი მაღალი მგრძობელობა ანტიბიოტიკებისადმი.
3. ბრუცელოზური შტამების ულტრაიისფერი დასხივების შედეგად გამოყოფილ იქნა ზომიერი ფაგები: ##19, 141, 9, 7sa და 11sa. შესწავლილ იქნა სამუზეუმო და ახლადგამოყოფილი ფაგების ლითიური სპექტრი და მოქმედების დიაპაზონი. შედეგად შეირჩა ათი ფაგი ##TB, 02, 1066, 11sa, V, 110, 141, 177, 281 და 544 – ბრუცელოზური შტამების სადიფერენციაციოდ.
4. დადგინდა საკოლექციო და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური ფაგების მკაცრი სპეციფიურობა *Enterobacteriaceae*-ს ოჯახის წარმომადგენლებზე.
5. შესწავლილ იქნა შერჩეული ფაგების ბიოლოგიური თვისებები (ნეგატიური კოლონიების მორფოლოგია, ადსორბცია, გამრავლების ერთჯერადი ციკლი, ფიზიკო-ქიმიური ფაქტორების ზემოქმედება).
6. შერჩეული ფაგების ნაკრების მეშვეობით შესაძლებელი გახდა დაავადებათა კონტროლის ცენტრში, სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ლაბორატორიაში, ასევე აშშ-ს ლუიზიანას შტატის ვეტერინარიის დეპარტამენტის ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში არსებული (ადამიანებიდან, ცხოველებიდან და პათოლოგიური მასალიდან) და ახლადგამოყოფილი ბრუცელოზური შტამების სახეობების დადგენა და შიდასახეობრივი დიფერენცირება.

ციტირებული ლიტერატურა

1. ანთაძე ვ.-„ბრუცელოზი“. თბილისი. 1974. გვ.78-96.
2. ადამია გ. - მალტის ცხელების ავტოვაქცინით მკურნალობის საკითხისათვის. ჟ. თანამედრ. მედ. 1933. #1-2.
3. ზოცვაძე ე. – ინფექციური დაავადებები. თბილისი. 2000წ. გვ. 4-6, 154
4. იმნაძე პ., ფორჩხიძე ხ., ფირცხალაიშვილი ო. - სამედიცინო მიკრობიოლოგია. თბილისი. 1992წ. გვ.286
5. მარუაშვილი გ. - ბრუცელოზი. თბილისი. 1983წ. გვ.6-74
6. ნავდარაშვილი ა. - ბრუცელოზი საქართველოში . ბიოლოგიური საფრთხის შემცირების პროგრამა. ბრუცელოზის რეგიონული სემინარი. 2007წ.
7. ნანუაშვილი ა. - ბაქტერიული ინფექციები. თბილისი. 2009წ. გვ.73-75
8. ოქროპირიძე ბ. - ბრუცელოზის თანამედროვე მკურნალობის შესახებ. თბილისის ექიმთა დახელოვნ. შრ. კრებ. 1953წ. ტ.1-2.
9. ტიმაკოვი ვ. დ., ზორისოვი ლ.ბ., ლევაშოვი ვ.ს. - მიკრობიოლოგია. თბილისი. 1995წ. გვ.27-88.
10. Абашидзе Т.Г. – Эпидемиологическая эффективность сухой живой бруцеллезной вакцины в Грузинской ССР. Автореф. канд. дисс. 1961, Одесса.
11. Адамс М. –Бактериофаги. Изд. Иностранной литературы. 1961. Москва.
12. Андерсон Т., Раппапорт К., Мускатиң Н.- Онтогенез вирусов. 1956. с.40
13. Антадзе В.С., Зарафиди Э.Н. и др. – Труды Тбил. НИИ вакцин и сывороток.т.3, 1958. с 26.
14. Антадзе В.С., Попхадзе М.З., Абашидзе Т.Г., Каричашвили Л.Н.- Перспективы использования бруцеллезного фага в целях диагностики и прогноза. В кн. Малярия, дизентерия, дифтерия, бруцеллез и борьба с ними в Закавказье, Тбилиси. 1962. стр. 136.

15. Аристовский В.М, Минкевич И.Е, Фрид С.М– Учебник медицинской микробиологии. 1945. с.329-336.
16. Беклемишев Н.Д.- Хронический бруцеллез. Автореф. Алма-Ата. 1957.
17. Берги – Краткий определитель бактерий Берги - 8 издание, изд. “Мир” Москва. 1980. с.135
18. Бочоришвили Т.В. – Клиническая оценка эффективности различных методов иммунотерапии и внутренней фаготерапии генерализованных форм стафилококковой инфекции. Автореф. Тбилиси. 1985.
19. Буткин Е. И. – Бруцеллез –В кн. Эпизоотология с микробиологией под ред. Бакулова И.А., М., “Колос”, 1981. С. 145-152
20. Вершилова П.А – “Бруцеллез”- Москва. 1972. с.198-303.
21. Вершилова П.А., Чернишева М.И. и Князева Э.Н. – Патогенез и иммунология бруцеллеза, 1970, Москва. с.4-100.
22. Габрилович И.М.– Основы бактериофагии – 1973. Минск.с. 5-59.
23. Голубева А.А.– Профилактика бруцеллеза. В кн. Бруцеллез, под ред. П.А. Вершиловой, 1972, Москва. с. 385
24. Гольдфарб Д.М.- Бактериофагия. 1961. Медгиз. с.257-296.
25. Дрожевкина М.С. – Результаты изучения лизогении у бруцелл. В сб. Диагностика особо опасных инфекций. Ростов-на-Дону, 1967. В. 1, с.8.
26. Дрожевкина М.С. - Диагностика особо опасных и мало известных инфекции, Изд. Ростовского университета. Ростов-на-Дону, 1970. с.270
27. Дрожевкина М.С., Киселева В. И., Кудрякова Т. А. – Вирулентные фаги бруцелл козье-овечьего типа. В сб. Диагностика особо опасных инфекций. 1967.Ростов-на-Дону, В.1, с.18.
28. Жованик П.Н. и др. – Бруцеллез – “Урожай” , Киев, 1975. С. 221.

29. **Здродовский П.Ф.**- Проблема бруцеллеза, 1948, Москва. с.104-108.
30. **Здродовский П.Ф.**- Бруцеллез, 1953, Москва. с.264.
31. **Иванов М.М.** - Диагностика и профилактика бруцеллеза сельскохозяйственных животных. Материалы межведомственной конференции ветеринарных и медицинских специалистов Казахстана и республик Средней Азии по борьбе с бруцеллезом. Алма-Ата, 1963, стр. 147-155.
32. **Иванов П.А.** – К патогенезу бруцеллеза крупного рогатого скота. Научные труды Украинского института экспериментальной ветеринарии. Киев, 1955, т. 22, стр. 311-324.
33. **Косилов И.А.** – Бруцеллез сельскохозяйственных животных . Новосибирск. 1992. с. 260.
34. **Коротяев А. И, Бабичев С. А.** - Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. 1998.
35. **Крылов В.Н.**- Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, организация. Генетика. 2001. т.37, с. 869-887.
36. **Крылова М.Д.**- Фаготипирование бактерий. 1963. Москва.
37. **Курищ Т.С., Суливанов Н.А., Меесянжинов В.В.** – Структурное разделение функциональных локусов коротких фибрид бактериофага T4. Мол. Ген. Микробиол. 1985. Вирусол. №8, с.29-31.
38. **Лабинская А.С.** - Практикум по микробиологическим методам исследования. Медгиз. 1963.с.463.
39. **Ляпина Е.П., Шульдякова А. А., Спирина В.Ф.** –Хронический бруцеллез . Саратов. 2011. с. 76-85.
40. **Ляпустина Л.** – Бруцеллезные бактериофаги. Оптимизация технологии производства и способов применения в лабораторной диагностике бруцеллеза. Автореферат. 2004.

41. Макашвили Е.Г., Чанишвили Т.Г. – К вопросу фаготипажа брюшнотифозных и паразитозных культур. Сб.трудов Тбил НИИВС. 1950. т.2,с.37-45.
42. Мальч Н.С. - Бруцеллез. Этиология и географическое распределение, профилактика болезни. Реферат. Минск 2003.
43. Мамателашвили В.Г. – Бруцеллез буйволов. 1974. Тбилиси. с.5-43.
44. Мамателашвили В.Г. – Патоморфологические изменения у буйволиц, забитых в различные сроки после вторичного заражения бруцеллезом. Сборник трудов Грузинского зооветеринарного учебно-исслед. института, т. XXXVII, 1970 г, стр. 95.
45. Мамацашвили Э.Г – Лизогения у бруцелл. ЖМЭИ. 1959. с. 6.133 .
46. Мамацашвили Э.Г – Факторы распространения у бруцелл. ЖМЭИ,1960.с. 2,88
47. Матвеев К.И. – Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. 2 Изд. Москва. 1973.с.298-318.
48. Мясников А. Л. – Клиника бруцеллеза, 1944, Ленинград. с.254.
49. Навашин С.М., Фомина Н.П. - Рациональная антибиотикотерапия. 1982.Изд. Медицина, Москва. с.382.
50. Покровский В.И., Поздеев О.К. - Медицинская микробиология – Москва, 1998. “Геотар”
51. Попхадзе М.З. - Бруцеллезные фаги. Автореф. канд. дисс., 1974. Тбилиси.
52. Попхадзе М. З.- Использование бруцеллезного бактериофага Тб для дифференциации бруцелл . Журн. микробиол 1968 №2 с.119-124
53. Попхадзе М.З., Абашидзе Т.Г. – Характеристика бруцеллезного бактериофага, выделенного в Тбилисском НИИВС. Сборн. тр.межинститутской конференции 1955г. Тбилиси. 1957. с.73.

54. Попхадзе М.З., Антадзе И.А. – Сравнительное изучение свойств фагов, выделенных из разных видов бруцелл. Бактериофаги. Теоритические и практические вопросы – М., 1983. с. 58.
55. Райхштат Г.Н., Шапиро А.А., Лейкина Р.Ф.-. Москва. ж. Микробиол. 1965 №8, с.139.
56. Руднев Г.П. – Бруцеллез. Клиника, дпагностика и лечение. М., 1955. с.112-130.
57. Саканделидзе В.М., Мейпариани А.Н.- Применение комбинированных фагов при гнойно-воспалительных заболеваниях. 1974. ЖМЭ №6, с. 135-136.
58. Таран И.Ф.Лямкин Г.И.Ляпустина Л.В. – История открытия и изучкния бруцеллезных бактериофагов. Журн. микробиол, эпидем. и иммунолог. Ставрополь. 1999. №6. с.123-124.
59. Тихоненко А. С.- Ультраструктура вирусов бактерии. Москва. 1968. с.90.
60. Тихоненко Т.Н., Коуделна Я., Борицполец З.Н. – Концентрация и очистка методом колоночной хроматографии. Академия наук СССР. М. Микробиология, 1963. №2, с. 723-727.
61. Трофимов И.Г- Бруцеллез сельскохозяйственных животных (лекция). 1995.
62. Федоров Ю.Н., Горшенко В.В. - Бруцеллез. Этиология и географическое распределение, профилактика болезни, 1982. сборн. рефератов. с.28.
- 63.Цхведиани А.Н.-Биологические свойства бактериофагов и использование их для разработки усовершенствованной схемы фаготипированияS.paratyphi B. Дисс.1979
- 64.Чанишвили Т.Г.- Биологическая характеристика вирулентных, умеренных и умеренновирулентных бактериофагов. Вопросы биофизики и теор. биол., 1968. Труды Тбил. гос. Университета, т.130, с. 67-71.
65. Чанишвили Т.Г.-Дизентерийные бактериофаги.Докт.дисс.1968
- 66.Чернишева М.И., Князева Э.Н., Дуйсенов К.Д., Щербак Ю.Ф. – Применение пробы с цистеином для выявления 7S (LgG) антител у больных острым, хроническим и резидуальным бруцеллезом. Микроб, 1971, 11.

67. **Чираказе И.Г.** - Фаготипирование *S.typhimurium* Докт.дисс. 1982
68. **Ackerman H.W.** - Bacteriophages. Enciclopedia of microbiology, 1992. v.1, p.201-211
69. **Ackerman H.W. and Dubow M. S** – Viruses of prokaryotes, 1987. v.2, p. 174, CRC Press, Boca Ration, FL.
70. **Ackerman H.W. and Dubow M. S**– Viruses of prokaryotes, 1987. v.1, p. 1-16 .
71. **Ackerman H.W. and Bertiaume Laurenr.** – Atlas of viruses diagrams. CRC Press, Boca Ration, New York, London, Tokyo. 1995. p.114.
72. **Ackerman H.W., Simon F., Verger JM.**- A survey of brucellaphages and morphology of new isolates. Intervirology, 1981; 16; 1-7.
73. **Adams L.G.** -Development of live Brucella vaccines- Texas A&M University Press, 1990. p.250-276
74. **Angesom Hadush, Mahendra Pal**-Brucellosis An Infectious- Re-Emarging Bacterial Zoonozes of Clobal Importance. Int. J.Livest.Res.2013. 3(1): 28-34.
75. **Ahmed, R., P. Sankar-Mistry, S. Jackson, H.-W. Ackermann, and S.S.Kasatiya.** *Bacillus cereus* phage typing as anepidemiological tool in outbreaks of food poisoning. 1995. Journal ofClinical Microbiology 33: 636–640.
76. **Ahmed, R., C. Bopp, A. Borczyk, and S. Kasatiya.**..Phage-typing scheme for *Escherichia coli* O157:H7. 1987.Journal ofInfectious Diseases 155:806–809
77. **Alim A, Tomul ZD.**- Short communication: investigation of Brucella in the fresh118cheese samples sold at the bazaars of district in Sivas Center, Turkey //Microbiyol Bul.-2005.-V. 29 (2).-P. 219-223.
78. **Anderon T. F.** – The growth of T2 virus on ultraviolet-killed cells. 1948. J. Bacteriology, 56:403.
79. **Anderson T.F., Rappaport C. Muscatine N.A.** – On the structure and osmotic properties of phage particles. – Ann. Inst. Pasteur, 1953, 84, 5.

80. **Anderson, E.S., L.R. Ward, M.J. De Saxe, and J.D.H. De Sa.** Bacteriophage-typing designations of *Salmonella* Typhimurium. 1977. *Journal of Hygiene* 78:297–300.
81. **Antadze I., Burbutashvili T., Gunia S, Dadunashvili M., Kutateladze M.**- Phage-typing as a Diagnostic Tool for Identification of Infections Caused by Brucella. – Brucellosis 2008 international Research Conference. 2008. London. p.25
82. **Appelmans R.** - Le bacteriophage dans l'organisme. *Comp. Rend. Soc. de Biol. Paris.* 1921. 85, 722-724
83. **Barrow P.A and James S. Soothile** – Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. – *Reviews. Genetics.* 1997. *Trends in Microb.* v.5, p.268.
84. **Bauer, A. W.**- et al.- Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. 1966. *American journal of clinical pathology*, 44: 493-496.
85. **Berge** - *Bergey's manual of determinative bacteriology* 9 edition . изд. "Мир" Москва. 1997 . p.81.
86. **Bernard Vallat.**- One World, One Health.. Available from:
http://www.oie.int/eng/Edito/en_edito_apr09.htm. Accessed: August 5, 2010
87. **Bernard Vallat.**- Emerging and re-emerging zoonoses. Available from:
http://www.oie.int/eng/Edito/en_edito_nov04.htm. Accessed: August 5, 2010
88. **Birzu, A., P. Plecea, H. Aizicovici, and V. Moroanu.** -. Bacteriophage typing of enterococci isolated from food and from cases of food poisoning. 1966. *Archives Roumaines de Pathologie Experimentales et de Microbiologie* 25:245–252.
89. **Blasco JM, Marin C, Jimenez de Bagues MP and Barberan M.** -Efficacy of Brucella suis strain 2 vaccine against *Brucella ovis* in rams. 1993. *Vaccine*, 11:1291-1294
90. **Bordet J., Ciuca M.**- Determinisme de l'autolise microbienne transmissible, 1921. *CR.Soc.Biol.* 84, 276.
91. **Boschioli M., Foulongne V., O'Callaghan D.**- Brucellosis: a worldwide zoonosis//
Curr. Opin. Microbiol. -2001, V. 4 (1).-P. 58-64.

92. **Bricker B. J., Ewalt D. R., MacMillan A. P.**- Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. *J. Clin. Microbiol.*-2000,V. 38(3).P.1258-1262.
93. **Burnet F.M., Brit J.**-Dedicated to the ecology and evolutionary biology of the parasites of unicellular organisms (UOPs) *Exp. Pathol.*, 1929, 10, 109
94. **Callow, B.R.** -Bacteriophage phenomena with *Staphylococcus aureus*. 1922. *Journal of Infectious Diseases* 30:643-640.
95. **Callow, B.R.**- A new phage-typing scheme for *Salmonellatyphi-murium*. 1959. *Journal of Hygiene* 57:346-359.
96. . **Calderone JG, Pickett MJ.** - Characterization of brucelaphages. *J Gen Microbiol* 1965; 39:1-10.
97. **Cameron H.S. and Meyer M.E.** – Metabolic studies en *Brucella neotomae* (Stoenner and Lackman). *J. Bacteriology.* 1958, 76 (5):546.
98. **Carlson R., Miller E.** – Experiments in T4 genetics:General Produres. In *Molecular Biology of Bacteriophage T4*; Karam J.D. Ed ASM Press: Washington, D.C., 1994. p. 442-443.
99. **Carlsson H, Hurvell B, Lindberg A.** -Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for titration of antibodies against *Brucella abortus* and *Yersinia enterocolitica*. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84C: 168-176.
100. **Carmichael L.E, Bruner D.W.** - Characteristics of a newly-recognized species of *Brucella* responsible for infectious canine abortions.*Cornell Vet.* 1968 Oct; 48(4):579-592.
101. **CDC.**- Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response: recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR* 2000;49(no. RR-4)
102. **Cloeckaert A., Grayon M., Grepinet O.** – An is 711 element downstream of the bp 26 gene is a specific marker of *Brucella* spp. isolated from marine mammals. 2000. *Clin. Diagn.lab. Immunol* 7, 835-939.

103. **CloECKAERT A., Verger J.M., Grayon M.** - Classification of *Brucella* spp. Isolated from marine mammals DNA polymorphism at the *omp2* locus. //Microb.Infect.-2001. V.3(9). P.729-738.
104. **CloECKAERT A., Foster G., Osterman B.S., Godfroid J., Jacques I.**- *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. 2003. J.ISEM. 210(3): 467-472.
105. **Corbel M.J.** – Properties of brucella-phages lytic for non-smooth *Brucella* strains. Dev Biol. Stand 1984; 56; 55-62.
106. **Corbel M.J.** – Recent advances in brucella-phage research. Vet Bull 1984, 54: 65-74.
107. **Corbel M J** –International Committee on Systematic Bacteriology Subcommittee on the Taxonomy of *Brucella*- Report of the Meeting, 5 September 1986, Manchester, England. Sym.Bacteriol. 38:450-452.
108. **Corbel MJ.** – International Committee on Systematic Bacteriology Subcommittee on the Taxonomy of *Brucella*. J.of Systematic Bacteriology, England. Oct.1988, p.450-452.
109. **Corbel M.J.** – Identification of dye-sensitive strains of *Brucella melitensis*.J.Clin.Microbiol 1991 May, 29(5): 1066-1068
110. **Corbel M. J.** - Brucellosis: an overview: 1st International Conference on Emerging Zoonoses: Emerging Infectious Diseases, April-June 1997. Jerusalem, Israel. V. 3; № 2 . P.213-221.
111. **Corbel M.J., Brinley-Morgan W.J.** – Proposal for minimal standards for descriptions of new species and biotypes of the genus *Brucella*.- 1975. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 25, 83-89.
112. **Corbel M J., Thomas EL.** – The brucella-phages; their properties characterization and applications. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Middlesex, England, 1980. Booklet 2266.
113. **Corbel MJ., Thomas EL.**- Properties of some new *Brucella* phage isolates; evidence for lysogeny within the genus.- (PubMed) Dev. Biol. Stand. 1976; 31: 38-45.

114. **Corbel MJ., Tolari F., Yadava VK.** – Characterization of a new lytic for both smooth and non-smooth *Brucella* species. *Res Vet Sci* 1988; 44: 45-49.
115. **Craigie, J. and C.H. Yen.** -The demonstration of types of *B. typhosus* by means of preparations of type II Vi phage. I.Principles and technique. 1938. *Canadian Journal of Public Health* 29:448–484.
116. **Craigie, J. and C.H. Yen.** -The demonstration of types of *B. typhosus* by means of preparations of type II Vi phage. II. The stability and epidemiological significance of V form types of *B. typhosus*. 1938. *Canadian Journal of Public Health* 29:484–496.
117. **Dei, R. and R. Dei.**- Observations on phage-typing of *Clostridium difficile*: preliminary evaluation of a phage panel. 1989.*European Journal of Epidemiology* 5:351–354.
118. **Demczuk, W., G. Soule, C. Clark, H.W. Ackermann, R. Easy, R.Khakhria, F. Rodgers, and R. Ahmed.**- Phage-based typingscheme for *Salmonella enterica* serovar Heidelberg, acausative agent of food poisonings in Canada. 2003.*Journal of Clinical Microbiology* 41: 4279–4284.
119. **Donev D. M** - Brucellosis as Priority Public Health Challenge in South Eastern European Countries- *Croat Med J.* 2010 Aug, 51(4): 283-284.
120. **Donev D.**- Declaration on intersectoral and regional cooperation on control and eradication of brucellosis in SEE, Struga, November 2009. Contributions. Section of Biological and Medical Sciences. *Macedonian Academy of Sciences and Arts.* 2010, 31:13-5.
121. **Donev D, Karadzovski Z, Kasapinov B, Lazarevik V.** _Epidemiological and public health aspects of brucellosis in the Republic of Macedonia. Contributions. Section of Biological and Medical Sciences. 2010.*Macedonian Academy of Sciences and Arts.*, 31:33-54
122. **Dewaele I, Heyndrickx M, Rasschaert G, Bertrand S, Wildemauwe C, Wattiau P, Imberechts H, Herman L, Ducatelle R, Van Weyenberg S, De Reu K.** Phage and MLVA Typing of *Salmonella enteritidis* isolated from Lavers and Humans in Belgium from 2000-2010 a period in which vaccination of Laving yens was introduced.*Zoonoses Public Health.* 2013 Nov 23. doi: 10.1111/zph.12084.

123. **Drozevkina M.D.**- The present position in brucella phage research –A review of the literature. Bull. WHO. 1963. Vol. 29. p. 43-57.
124. **Dieste-Perez I; Blasco JM; De Miquel MJ; Marin CM; Barberan CM; Conde-Alvarez R; Moriyon L; Munoz Pm** – performance of skin tests with allergens from *B.melitensis* B115 and round *B.abortus* mutants for diagnosing swine brucellosis. Vet. Microbiol. 2014 Jan. 10; 168(1):161-8.
125. **Durymanova AA.A., Belikov S.I., Zolotykh S.I., Tumanov Yu.V., Kuznetsov V.N., Khuraskin L.S., Dimov S.K., Shestopalov A.M.** – Monitoring of infectious diseases in Caspian seals. 2004, www.2mn.org/downloads/bookshelf/mn3-book/200-253 .
126. **Ellis E. L., Delbruck M.** - The growth of bacteriophages. 1939.J.Gen.Physiol. 22, p.365-384.
127. **Felix, A. and B.R. Callow.** -Typing of paratyphoid B bacilliby means of Vi bacteriophage. 1943. British Medical Journal *ii*: 127–130.
128. **Fisk, R.T.** -Studies on staphylococci. I. Occurence ofbacteriophage carriers among strains of *Staphylococcus aureus*. 1942. Journal of Infectious Diseases *71*:153–160.
129. **Foster G., Osterman B. S., Godfroid J., Jacques I., Cloeckart A** – *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred host.- Int. J. Syst. Evol. Microbiol . 2001. 57, 2688-2693.
130. **Forbes LB, Nielsen O, Measures L, Ewalt DR.**- Brucellosis in ringed seals and harp seals from Canada. J Wildl Dis. 2000;36:595-598.
131. **Fraser D.K.** – Host rang mutants and semitemperate mutant of bacteriophage T3. – Virology, 1957, 3,3, 527.
132. **Frost, J.A., H.R. Smith, J.A. Willshaw, S.M. Scotland, R.J. Gross, and B. Rowe.** -Phage-typing of Vero-cytotoxin (VT) producing *Escherichia coli* O157 isolated in the United Kingdom.Epidemiology & Infection. 1989. *103*:73–81.
133. **Garin A.** - Program of Control/Eradication of Bovine Brucellosis in Uruguay. Bucellosis 2011 International Research Conference Buenos Aires- Argentina. September , 2011. p.18.
134. **Godfroid J, Nielsen K, Saegerman C.**-Diagnosis of brucellosis in livestock and wildlife- Croat Med. J 2010 Aug 15, 51(4):296-305

135. **Gracia A.** - Des relations numeriques antre bacteries lysogen et particules de bacteriophage. 1936. Ann. Inst. Pasteur, 57.p.652-657.
136. **Graigie J.**- Variationa of type II Vi-phage. Proc. Third. Int. Congr. Microbiol. New York, 1939,p. 296
137. **Grajewski, B.A., J.W. Kusek, and H.M. Gelfand.** -Development of a bacteriophage typing system for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. 1985. Journal of Clinical Microbiology 22:13-18.
138. **Hamilton, R.L. and W.J. Brown.** -Bacteriophage typing of clinically isolated *Serratia marcescens*. 1972. Applied Microbiology 24: 899-906.
139. **Hammarstrom, E.** -Phage typing of *Shigella sonnei*. 1949. Acta Medica Scandinavica 133 (Suppl. 223):1-132.
140. **Hershey A.D., Kalmanson G., Bronfenbrenner J.**- Quantitative methods in the study of the phage-antiphage reaction, 1943. J. Immunol., 46, 267
141. **Hill, A.W. and C.A. Brady.** -A note on the isolation and propagation of lytic phages from *Streptococcus uberis* and their potential for strain typing. 1989. Journal of Applied Bacteriology 67:425-431.
142. **Hiramune, T. and R. Yanagawa.** -*Corynebacterium renale*, Phage-types and their epidemiological significance. 1969. Japanese Journal of Veterinary Research 17:25-31.
143. **Hoi, L., I. Dalsgaard, A. DePaola, R.J. Siebeling, and A. Dalsgaard.** -Heterogeneity among isolates of *Vibrio vulnificus* recovered from eels (*Anguilla anguilla*) in Denmark. 1998. Applied & Environmental Microbiology 64:4676-4682.
144. **Hoostraten D., Qiao X., Sun Y. et al.**- Characterization of phi8, a bacteriophage containing related to phi6. 2004. J. Virology, v.272, p.218-224.
145. **Huddleson I.F.** - In: Huddleson I.F. et al. - Studies in brucellosis. III, 1952. East Lansing, Michigan, p.49
146. **Ikeda, Y., H. Saito, K. Miura, J. Takagi, H. Aoki, Y. Ikeda, H. Saito, K. i. Miura, et al.**- DNA base composition, susceptibility to bacteriophages and interspecific transformations as criteria for classification in the genus *Bacillus*. 2004. Journal of General & Applied Microbiology 50:353-362.
147. **Jensen A.E, Cheville NF, Thoen CO, MacMillan AP, Miller- WG.** Genomic fingerprinting and development of a dendrogram for *Brucella* spp. isolated from seals, porpoises, and dolphins. J Vet Diagn Invest. 1999;11:152-57.

148. **Jones L.M, Merz G.S, & Wilson J.B.** -1968 Phage typing reactions on *Brucella* species. *Applied Mikrobiology* 16, 1179-1190
149. **Jones J.B., Jackson L.E., Balogh B., Obradovic A., Iriarte F.B and Momol M.T.** – Bacteriophages for Plant Disease Control – Annual Review of Phytopathology, 2007. vol.45: 245-262.
150. **Kali A, Stephen S, Sivaraman U, Kumar S, Joseph NM, Srirangaraj S, Easow JM.** Bacteriophage types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital. *Australas Med J.* 2013 Oct 31;6(10):496-503.
151. **Kaufman AF, Meltzer MI, Schmid GP.**- The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis* 1997;3:83--94.
152. **Khuraskin L.S., Dimov S.K., Shestopalov A.M.**- Monitoring of infectious diseases in Caspian seals. *Marine Mammals of the Holarctic.* 2004. p.200-202.
153. **Kriss A.E., Birusova V.I., Zolkover A.M.** – A method of dropdialysis for preparation of biological assays for electron microscopy. 1948. *Microbiology* 17: 484 (in Russ).
154. **Kruger A.P.** – The sorption of bacteriophage de susceptible bacteris. I. Equilibrium conditions. 1931. *J. Gen. Physiol.* 14, p.493-515.
155. **Kuhnen, E., F. Richter, K. Richter, and L. Andries** -Establishment of a typing system for group D streptococci. *Zentralblatt Fur Bakteriologie, Mikrobiologie, Und Hygiene –Series A*, 1988. *Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology* 267: 322–330.
156. **Kutter E.** – Phage therapy. Bacteriophages as antibiotics. Evergreen St college, Olympia, WA, 1997. Nov. 15; 98:505.
157. **Labaw L.W., Mosley V.M., Wyckoff R.W.G.**- Electron microscopy of ultraviolet irradiated bacteria and their interaction with bacteriophage. 1950. *Biochim. Biophys. Acta*, 54: 327.
158. **Ley De J., Mannheim W., Segers P., Lievens A., Denijn M., Vanhoucke M., Gillis M.**- Ribosomal Ribonucleic Acid Citron Similarities and Taxonomic Neighborhood of *Brucella* and CDC Group Vd. *Int J Syst. Bacteriol.* 1987 Jan, p. 35-42.
159. **Lopetegui P.**- Strategy for eradication bovine brucellosis in Chile. *Bucellosis 2011 International Research Conference Buenos Aires- Argentina.* September , 2011.p.22

160. **Lois M Jones G, Merz S, and Wilson B** –Phage typing reactions on brucella species- Department of bacteriology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin S3706, 1968. *Appl. Microbiol.* 16(8):1179-1190.
161. **McCullough N.B., Beal G. A** – The biological stability of the genus *Brucella*. *Bull. org. mond. Sante; Bull WHO.* 1958, 19, 725-737.
162. **McDonald W. L., Jamaludin R., Makareth G., Hansen M.** - Characterization of a *Brucella* sp. Strain as a marine-mammal type despite isolation from a patient with spinal osteomyelitis in New Zealand // *J. Clin. Microbiol.*- 2006.- V.44(4). P. 363-370.
163. **McDuff C.R, Jones L.M. & Wilson J.B.**- Characteristics on brucellaphage. 1962. *Journal Bacteriology* 83, 324-329
164. **Michaux-Charachon S, Foulongne V, O'Callaghan D, Ramuz M.**-*Brucella* at the dawn of the third millennium: genomic organization and pathogenesis-*J Pathol Biol (Paris).*2002 Jul, 50(6):401-12
165. **Miller T, Braun PG, Fehlhaber K, Prager R, Pfeifer Y, Rabsch W.** Typing of *Salmonella enterica* serovar *Infantis* isolates from 51 outbreaks in Germany between 1974 and 2009 by a novel phage-typing scheme a novel *Typing of Salmonella enterica* serovar *Infantis* isolates from 51 outbreaks in Germany between 1974 and 2009 by a novel phage-typing scheme. *Epidemiol Infect.* 2014 Jan;142(1):75-83
166. **Moreira-Jacob M** - New group of virulent bacteriophages showing differential affinity for *Brucella* species. *Nature, London* 1968. 219, 752-753
167. **Morgan W.B.** –The examination of *Brucella* cultures for lysis by phage.1963. *Journal of General Microbiology* 30, 437-443
168. **Morris J.A and Corbel M.J.**-Properties of a new phage lytic for *Brucella suis* –Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Central Veterinary Laboratory, Weybridge, Surrey, U.K. –*J Gen Virol* 21. 1973. 539-544
169. **Morris J.A, Corbel M.J, & Phillip J.I.H** –Characterization of three phages lytic for *Brucella* species. 1973. *Journal of General Virology* 20, 63-73
170. **Navarro Elena, Casao Maria Angeles, Solera Javier** – Diagnosis of human brucellosis using PCR-Expert Review of Molecular Diagnostics-2004. 4(1): 115

171. **Nicolle, P., H. Mollaret, Y. Hamon, J.F. Vieu, J. Brault, and G.Brault.** -Lysogenic, bacteriocinogenic and phage-typing study of species *Yersinia enterocolitica*. 1967. *Annales de l'Institut Pasteur* 112:86-92.
172. **Nicolle, P., L. Le Minor, R. Buttiaux, and P. Ducrest.** - Phagetyping of *Escherichia coli* isolated from cases of infantile gastroenteritis. II. Relative frequency of types in different areas and the epidemiological value of the method. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* .1952. 136:483-485.
173. **Nicoletti P.** -Vaccination against Brucella. 1990. *Advances in Biotechnology Processes*, 13:147-168
174. **Nicoletti P.** -Vaccination. In: Nielsen K and Duncan JR eds., *Animal brucellosis*. CRC Press, 1990. Inc., Boca Raton, Fla., p. 283-299
175. **Nicoletti P.** -Brucellosis: past, present and future. *Contributions. Section of Biological and Medical Sciences*. 2010. *Macedonian Academy of Sciences and Arts.*, 31: 21-32
176. **Nielsen, J.P. and V.T. Rosdahl.**- Development and epidemiological applications of a bacteriophage typing system for typing *Pasteurella multocida*. 1990. *Journal of Clinical Microbiology* 28:103-107.
177. **O' Hara M.J., Collins D.M. De Lisle G.W.** – Restriction endonuclease analysis of *Brucella ovis* and other *Brucella* species. *Vet. Microb.* – 1985. Vol I 0.- #5 .p. 425-429.
178. **Padilla F.** - Strategies for the control and eradication of Brucellosis in Brazil. *Bucellosis 2011 International Research Conference Buenos Aires- Argentina*. September , 201 2. p.20.
179. **Parisi, J.T., J.C. Russell, and R.J. Merlo.**- Bacteriophage typing as an epidemiological tool for urinary *Escherichiacoli*. 1969. *Applied Microbiology* 17:721-725.
180. **Parnas, J.Z.** - *Brucella* phages, properties and application, *Bibliotheca*. 1963. *Microbiologica*. fasc.3. Basel & New York; S.Karger. p.4.
181. **Parnas, J. Z.** - Charakterisierung von neuen *Brucella*-Phagen. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin*, 1971. Berlin 18, 591-594.
182. **Parnas J.Z.** – Differentiation of *Brucella* by the aid of phage. *J. Bacteriol.* 1961. Vol. 82. p. 319-325.

183. **Parnas J.Z., Feltynowski A, Bulikowski W.** – Antibrucella phage. *Nature*. 1958. Vol. 182. p. 110-1611.
184. **Pickett M. J., Nelson E.L.**- *Brucella* Bacteriophage. *J. Hyg.* 1950. Vol. 48. p. 500-503.
185. **Prevot, A.R. and H. Thouvenot.**- Attempted phage-typing of anaerobic Corynebacteria. 1961. *Annales de l'Institut Pasteur* 101:966–970.
186. **Rabkin, C.S., W.R. Jarvis, and W.J. Martone.** - Current status of *Pseudomonas cepacia* typing systems. 1987. *European Journal of Epidemiology* 3:343–346.
187. **Rocourt, J., A. Schrettenbrunner, and H.P. Seeliger.** Isolation of bacteriophages from *Listeria monocytogenes* Serovar 5 and *Listeria innocua*. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene – 1 – Abt – Originale A, Medizinische Mikrobiologie, 1982. Infektionskrankheiten und Parasitologie* 251: 505–511..
188. **Rigby Charlotte.E., Cergueira-Campos Maria-Lucia, Kelly Hilary A. and Suurujbali P.** – Properties and Partial Genetic Characterization of Nepean Phage and Other Lytic Phages of *Brucella* Species. Canada. *J. Vet. Res.* 1989; 53: 319-325.
189. **Saldanha, F.L., B.C. Gandhi, S.N. Sayyid and R.S. Bhave** -Recent observations on serotypes and phage-types of *V.cholerae* in Maharashtra. 1965. *Indian Journal of Medical Research* 53:926–933.
190. **Scholz H.C., Hubalek Z., Sedlacek I., Vergnaud G., Tomaso H., Al Dahouk S., Melzer F., Kampf P., Neubauer H., Cloeckert A., Maguart M., Zygmunt MS., Whatmore AM., Falsen E., Bahn P., Gollner C., Pfeffer M., Huber B., Busse HJ., Nockler K.** – *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*.- *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2008 Feb; 58 , 375-382
191. **Scholz H.C., Nockler K., Gollner C., Bahn P., Vergnaud G., Tomaso H., Al Dahouk S., Kampf P., Cloeckert A., Maguart M., Zygmunt MS., Whatmore AM., Pfeffer M., Huber B., Busse HJ., De BK.** – *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. - *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2010. Apr; 60, 801-808
192. **Sechter, I., F. Mestre, and D.S. Hansen.** Twenty-three years of *Klebsiella* phage typing: a review of phage typing of 12 clusters of nosocomial infections, and a comparison of phage typing with K serotyping. 2000. *Clinical Microbiology & Infection* 6:233–238.
193. **Shamelian** - Shamelian SOA Diagnosis and treatment of brucellosis. *The Netherlands Journal of medicine.* 2000; 56 (5): 198-200

194. **Shvidenko, I.G. and I.G. Shvidenko.** Comparative evaluation of different methods for typing bacteria in the genus *Proteus*. 1986. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii 21–24.
195. **Slopek S., Durlakova I., Weber-Dabrowska B., Kucharewich- Krukowska A., Dabrowski M., Basikilvier R.** – Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. General evaluation of the results. 1983. Arch. Immun. Ther. Exp. (Wroclaw) 31, #3, 267-291.
196. **Slopek S., Krzywy T.** – Morphology and ultrastructure of bacteriophages and electron microscopic study. Arch. Immunological et therapijal experimentalls. 1985.. Bimonthly of the Ludwik Hirszeld Ins. of Immun. and Exper. Therapy, Polish Academy of Sciences, Wroclaw. v.33, №1
197. **Smith H Williams.** – A search for bacteriophages active upon bacteria of the Brucella genus- J.Hyg.London. 1949 Dec. 47(4): 414-415
198. **Smith H. O., Levine M.** - Second locus of bacteriophage P22 necessary for the maintenance of lysogeny. J. Virol. Oct 1968. 2(10) : 992-998.
199. **Sobral B., Wattman A., Williams K., Mane S., Foster J., Shulka M., Dickerman A., Scott M., Boyle S., O' Callaghan D., and Whatmore A.** – Comparative genomics of Brucella spp. – 63rd Annual Brucellosis Research conference, Chicago, 2010. p.32
200. **Stent G.S.** – Mating in the reproduction of bacterial viruses. 1958. J.Adv.Virus Res, 5:95.
201. **Sulakvelidze A., Alavidze Z., Geleen Morris.** – Bacteriophage therapy. J. Antimicrobial agent and chemotherapy. 2001. (ASM) v.45, #3, p. 649-659.
202. **Summers W. C.**– Bacteriophage Therapy- Annual Review of Microbiology, 2001. vol. 55: 437-451.
203. **Tessman E. S.**- Growth and mutation of phage T on ultraviolet irradiated host cells. 1956. J. Virology, 2: 679.
204. **Thomas E.L. and Corbel M.J** – Isolation of a Phage lytic for Several Brucella Species Following Propagation of Tbilisi Phage in the Presence of Mitomycin C- Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Central Veterinary Laboratory, Weybridge, Surrey, England.1977. Arch. of Virol. 54, p.259-261.
205. **Ugalde RA.**- Intracellular lifestyle of Brucella spp.Common genas with other animal pathogens, plant pathogens, and endosymbionts.-J Microbes Infect. 1999 Dec, 1(14):1211-9
206. **Van Drimmelen, G.C.** - Bacteriophage typing applied to strain of Brucella organisms. 1959.Nature, London 184, 1079.

207. **Vieu, J.F. and J.F. Vieu.** Preliminary note on phage typing of *Proteus hauseri*. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene - 1 - Abt - Medizinisch-Hygienische Bakteriologie, 1958. Virusforschung und Parasitologie - Originale 171:612–615.
208. **Weischer, M., H.J. Kolmos, M.E. Kaufmann, and V.T. Rosdahl.** Biotyping, phage typing, and O-serotyping of clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. 1993. APMIS 101: 838–844.
209. **Wentworth, B.B.** Bacteriophage typing of the staphylococci. 1963. Bacteriological Reviews 27:253–272.
210. **Wilson, G. Smith & Atkinson, J.D.** –Investigations on the typing of Staphylococci by means of bacteriophage. J. Hygiene. V.46. 1948, pp. 74-81.
211. **World Organisation for Animal Health (OIE).** Bovine brucellosis. // In Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. OIE. Paris. 2004. -P. 409-439
212. **Yousten, A.A., B.H. de, J. Hedrick, D.V. Cosmao, and P. Myers.** Comparison between bacteriophage typing and serotyping for the differentiation of *Bacillus sphaericus* strains. 1980. Annales de Microbiologie 131B: 297–308.

Website:

1. www.who.int/zoonoses/vph/en/
2. www.who.int/zoonoses/outbreaks/glews/en/index.html.
3. www.who.int/zoonoses/outbreaks/
4. www.the-icsp.org/subcoms/Brucella/
5. [www.veterinar.ru. public health\(VPH\)](http://www.veterinar.ru/public_health(VPH))
6. www.globalsecurity.org/wmd/info/bio_brucelosis.htm
7. [www.lavincev.ru/ Brucellosis](http://www.lavincev.ru/Brucellosis)
8. [www.phidias.us/bbp/Brucella Bioinformatics Portal](http://www.phidias.us/bbp/Brucella)
9. [www.dermatoze.ru/pathography/brucellosis/bruceller.](http://www.dermatoze.ru/pathography/brucellosis/bruceller)
10. www.kodomo.fbb.msu.ru
11. www.genomenewsnetwork.org/articles/01-02/Brucella
12. www.veterinary.ru/ill/7/10/

13. [www.vetinfo.com/dencyclopedia- Brucellosis](http://www.vetinfo.com/dencyclopedia-Brucellosis).
14. www.genome.ad.jp/keggbin/show_organism-2005
15. www.medkrug.ru/article/show/3421
16. [www.zoonoz.ru/49-brucellosis diagnostika](http://www.zoonoz.ru/49-brucellosis_diagnostika)
17. www.health.utah.gov-July 2003