

О.П. Корнійчук<sup>1</sup>, О.Б. Надрага<sup>1</sup>, О.І. Мотика<sup>2</sup>

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВИДОВИЙ СПЕКТР ЗБУДНИКІВ «КЛАСИЧНИХ» ІНФЕКЦІЙНИХ БАКТЕРІЙНИХ ХВОРОБ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

<sup>2</sup>НДІ гігієни і епідеміології ЛНМУ імені Данила Галицького

Представлено сучасні погляди на «класичні» інфекційні хвороби на прикладі дифтерії, кашлюка, бешихи та псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile*. Розглядаються таксономічні аспекти та роль молекулярно-генетичних методів у дослідженні факторів патогенності бактерій.

Проаналізовано дані останніх років, на підставі яких до збудників інфекційних хвороб людини включають нові види бактерій. Так, розглядається розширення кола збудників кашлюкоподібних захворювань, зокрема значення *Bordetella holmensis* в розвитку хвороби. Останніми роками переглядається структура виду *Corynebacterium diphtheriae*, сформувалась думка про «комплекс видів збудників дифтерії». Проілюстровано приклади протилежної ситуації, коли застосування молекулярних методів дало змогу звужити коло імовірних збудників для інфекцій із схожими клінічними картинами. Відповідно до результатів досліджень останніх років, роль інших видів, крім *Streptococcus pyogenes*, у виникненні бешихи видається дискусійною. Для псевдомембранозного коліту основним етіологічним агентом визначено *Clostridium difficile*.

**Ключові слова:** інфекції, патоген, систематика, збудник.

Історія людства тісно пов'язана з історією та розвитком світу мікроорганізмів, зокрема з тією його частиною, яка, пристосувавшись до умов внутрішнього середовища організму людини, зайняла ніші симбіонтів або ж паразитів – збудників інфекційних хвороб.

Виділення мікроорганізмів – чинників цих хвороб та вивчення їхніх властивостей в основному почалося наприкінці 19-го – початку 20-го століть. На сьогодні наукові надбання медичної мікробіології та інфектології швидко впроваджуються у практичну медицину. Це дає змогу підвищувати ефективність специфічної діагностики та терапії, а також контролювати такі небезпечні інфекції, як дифтерія, туберкульоз, кашлюк, поліомієліт та ін. Для вказаних інфекційних хвороб сформовано

специфічну діагностику та лікування, і вони розглядаються лікарями та бактеріологами як «класичні».

Сьогодні еволюційні процеси складних взаємозв'язків у системі «людський організм – бактерії» бурхливо змінюються, що пов'язано із стрімкими деструктивними змінами природного середовища, пригніченням активності мікробіоти, яка бере участь у підтримці екологічного балансу екосистем і біосфери, зростанням впливу хімічних і фізичних чинників, які не мали місця в попередні історичні епохи розвитку людства. Немалу роль в епідеміології інфекційних захворювань відіграє значна мобільність населення, що робить можливим швидкий перенос патогенних мікроорганізмів з різних регіонів. Вказане не може не відображатися на властивостях патогенних для людини мікробів і перебігу хвороб, які ними спричинюються.

Впровадження сучасних технологій у специфічну діагностику інфекційних хвороб сьогодні дає змогу швидко та точно виявити патоген, встановити його біо-, хемо-, гено-, резистотип і т.п.

Застосування методів молекулярної біології та генетики відкрило нові шляхи для розширення уявлень про таксономію збудників інфекційних хвороб [1]. Водночас була виявлена складна внутрішньовидова структура багатьох патогенних бактерій, а також у ряді випадків поставлено під сумнів межі біологічного виду збудника. Створилися передумови для дискусії в наукових колах щодо видового спектру збудників уже добре досліджених і більшою мірою контрольованих інфекційних хвороб та підходів до їхньої мікробіологічної діагностики, зокрема – до вакцинокованих інфекцій [2].

Класичним прикладом є дифтерія, яка найчастіше характеризується проявами у ротоглотці і є токсинопосередкованим інфекційним захворюванням верхніх дихальних шляхів, яке спричинене *Corynebacterium diphtheriae*. Для дифтерії визначено чіткі критерії, якими лікар-клініцист керується при встановленні діагнозу [3-5]. Хвороба може визначатися як респіраторна інфекція, мати шкірну форму чи може супроводжуватися без-

симптомним носійством. Рідше подібну хворобу можуть спричиняти інші види *Corynebacterium*: *C. ulcerans* і *C. pseudotuberculosis* [6].

У період вивчення патогенних коринебактерій вважалося, що єдиним резервуаром *C. diphtheriae* є людина (хворий, реконвалесцент чи носій збудника). Однак впродовж останніх десятиліть зросла частота виділення коринебактерій, зокрема їхніх токсигенних варіантів, від собак, котів, коней, а також корів і лисиць [7]. Присутність *C. diphtheriae* у домашніх тварин, які тісно контактують з людиною, свідчить про можливість формування осередків інфекції, які раніше могли залишатися поза увагою епідеміологів.

Характерною ознакою дифтерії є запалена псевдомембрана на слизовій оболонці глотки, що потенційно може спричинити асфіксію. Однак в економічно розвинутих країнах, на тлі масового охоплення населення профілактичними щепленнями, випадки такої картини стали рідкісними. Натомість зростає значимість таких форм дифтерійної інфекції, як ендокардит, сепсис, артрит [8-10].

За фенотипною характеристикою вид *C. diphtheriae* поділяють на чотири основні біовари: *gravis*, *mitis*, *intermedius* та *belfanti*. На основі геномних особливостей нещодавно було запропоновано два різних підвиди: *C. diphtheriae subsp. diphtheriae* і *C. diphtheriae subsp. lausannense*. Представники підвиду *lausannense* мають більший розмір геному і збагачені генами, пов'язаними з транспортуванням і метаболізмом ліпідів та неорганічних іонів. З другого боку, у підвиду *lausannense* не виявлено генів, які беруть участь у синтезі пілі, кофактора молібдену та нітратредуктази. Нещодавні таксономічні дослідження показали, що біовар *belfanti* має суттєві відмінності на рівні видових ознак, що дає підстави для відмежування від *C. diphtheriae* біоварів *mitis* та *gravis* [11]. За результатами досліджень із застосуванням молекулярних методів частину штамів *C. diphtheriae* біовару *belfanti* пропонується винести за межі виду, визначивши як окремі види *C. belfanti* та *C. rouxii* [12].

Патогенетичні механізми, які зумовлюють розвиток специфічного симптомокомплексу, пов'язані з активністю білкового токсину. Саме за здатність продукувати екзотоксин, близький до дифтерійного, для потенційних збудників дифтерії пропонується формування клади «комплекс видів *C. diphtheriae*» («*diphtheria species complex*»), який на сьогодні включає 5 видів – *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *C. belfanti* та *C. rouxii* [12, 13]. Крім того, встановлено, що ген *tox* може нести *C. silvaticum*, який розглядають як патоген тварин [14]. Структура гену *tox* у цього виду дуже близька до гену *tox* *C. diphtheriae* і відмінна від структури гену *C. ulcerans* [13]. Вже є повідомлення про

підтверджену цитотоксичну дію *C. silvaticum* на епітеліоцити людини [15].

Дуже поширеним уявленням про формування специфічної клінічної картини є твердження, що штамми, які не є носіями коринфагу, відповідаючи повністю характеристичі виду *C. diphtheriae*, не будуть спричиняти дифтерію. Проте останнім часом спостерігається зростання захворюваності на інвазійні інфекції, спричинені нетоксигенними штамми. За даними центру громадського здоров'я МОЗ, у 2022 р. зареєстровано 2 випадки дифтерії. І, порівняно з 2021 р., вдвічі зросла кількість штамів дифтерії. Перший випадок дифтерії ротоглотки в Україні, спричиненої *C. diphtheriae*, біовару *mitis*, нетоксигенним, зареєстрований 17.10.2019 р. [16]. Поява нетоксигенних штамів, які несуть ген токсигенності, у Східній Європі вперше зафіксовано під час епідемії дифтерії 1990-х рр. Нещодавно описані нові види *Corynebacterium*, що є носіями гена токсигенності, проте не продукують токсин у лабораторних умовах. Циркуляція таких штамів створює ризик захворювання на дифтерію через появу умов для відновлення здатності продукувати токсин [14].

Зазначене стало підставою для скерування уваги вчених на дослідження інших факторів вірулентності збудників дифтерії. Відомо, що специфічна здатність уражати клітини певного виду пов'язана з адгезією і колонізацією як необхідним першим етапом початку інфекційного процесу. Адгезивні властивості токсигенних штамів коринебактерій – потенційних чинників дифтерії – було детально досліджено [17]. Вивчалися механізми пілі-опосередкованої адгезії і вплив обмеження заліза на прилипання бактерій, роль ліпоарабіноманнів, асоційованих з інвазією протеїнів (родина NlpC/P60 білків), зв'язування з екстрацелюлярними матриксними білками (MSCRAMMs), роль мультифункціональних білків (DIP0733), рівень колонізації до різних типів клітинних культур, а також адгезивні процеси *in vivo* на фундаментальній моделі для біологічних і генетичних досліджень нематоди *Caenorhabditis elegans*. Встановлено важливу роль гена *DnxR* для життєдіяльності як токсигенних, так і нетоксигенних штамів [18].

Перетворення фібриногену крові у фібрин для зв'язування бактерій було запропоновано як один із факторів утворення псевдомембран у нетоксигенних і токсигенних штамів [19]. Два зоонозних патогени *C. ulcerans* і *C. pseudotuberculosis*, які сьогодні тісно пов'язують з дифтерією, можуть набути токсигенності завдяки фагу.

Перші повідомлення про зростання ролі *C. ulcerans* у розвитку хвороби, дуже схожої на дифтерію, з'явилися наприкінці 80-х років минулого століття [20], хоча класичні за клінікою випадки були описані і раніше. Лише

після детального вивчення токсину *C. ulcerans* і появи повідомлень про розвиток псевдомембранозного запалення цей вид рішучо стали називати одним із збудників дифтерії. У ряді економічно розвинутих країн виявляли хворих на дифтерію, спричинену *C. ulcerans*, у той час, як захворюваність на дифтерію, зумовлену *C. diphtheriae*, у цих країнах була низькою. Раніше також були численні повідомлення про передачу інфекції між людьми та домашніми тваринами як потенційними джерелами збудника. У 90 % випадків штами *C. ulcerans* можуть продукувати екзотоксин, який за антигенною структурою відрізняється від екзотоксину *C. diphtheriae*, проте за патогенетичною дією подібний до дифтерійного токсину. Імовірним фактором вірулентності *C. diphtheriae* є транс-сіалідазна активність (екзо-сіалідаза NanH – DIP0543), яку також можна вважати ймовірною детермінантою вірулентності у *C. ulcerans*, що продукує високі рівні сіалідази при введенні в шкіру дрібних гризунів, і це призводить до швидкого гнійного ураження. *C. pseudotuberculosis* може призводити до септичного захворювання та грануломатозного лімфаденіту [5].

Незалежно від наявності гена *tox*, всі три види здатні прикріплюватися до епітеліальних клітин специфічним для штаму способом [17]. Найвірулентніші штами можуть нести декілька копій токсину, вбудованого в геном, оскільки є різні функціонально еквівалентні сайти прикріплення бактерій (*attB*) для інтеграції  $\beta$ -профага в хромосому *C. diphtheriae*, і кожен сайт *attB*, розташований в гені *Arg-tRNA<sup>2</sup>*, який міститься у двох різних місцях хромосоми. Регуляція продукції токсину знаходиться під контролем геному бактерії, оскільки ген-репресор дифтерійного токсину (*dtxR*) локалізується на бактерійній хромосомі, а продукція токсину залежить від експресії гена та метаболізму бактерійного заліза. Нетоксигенні коринебактерії дифтерії та інші близькі види є потенційним резервуаром для появи токсигенних штамів, якщо вони мають функціональні гени *dtxR*.

Генетичний аналіз ізолятів *C. ulcerans* (BR-AD22 і 809) призвів до ідентифікації двох кластерів генів, що кодують адгезивні структури пілі, а також гени, що кодують сортази *SrtB* і *SrtC* і домашню сортазу *SrtF*. Порівняно з *C. diphtheriae* NCTC13129, один кластер генетично ідентичний кластеру *sraDEF*, тоді як другий не має генів для основної субодиниці *pilinspa A* кластера *sraABC*. Таким чином, ізоляти *C. diphtheriae*, *C. pseudotuberculosis* та *C. ulcerans* демонструють значне генетичне різноманіття щодо наявності та/або експресії різних кластерів генів пілі. Причина цього досі залишається неясною. Той факт, що різні типи пілі приєднуються до різних типів клітин специфічним чином, вказує на те, що це може бути пов'язано з різними рецепторами

на поверхні клітини хазяїна або різними резервуарами тварин. Пілі вважають специфічними факторами адгезії, але білки *Pilus* продукуються також непатогенними видами *Corynebacterium*: *C. casei*, *C. efficiens*, *C. glutamicum* та ін.

При дослідженні *C. ulcerans* щодо його здатності зв'язувати фібриноген плазми людини, фібронектин і колаген I типу встановлено, що вказані білки можуть виконувати певну роль у патогенності, але діють у поєднанні з іншими білками або токсинами за певних умов навколишнього середовища [21]. Це пояснює, чому *Corynebacterium spp.* можна виділити з широкого кола екологічних ніш, таких як синтетичні поверхні, їжа, вода, ґрунт, тварини та люди, а також інші [1]. Тому адгезія коринебактерій більшою мірою є неспецифічним багатфакторним процесом, а білки, які беруть участь у цьому процесі, відіграють роль нішевих факторів, а не факторів вірулентності.

Класичною бактерійною інфекцією респіраторного каналу є кашлюк, спричинений *Bordetella pertussis*, яку було відкрито і пов'язано з хворобою Ж. Борде і О. Жангу (1906). У МКХ-10 його віднесено до рубрики «Захворювання дихальної системи» з відповідним шифруванням: МКХ 10 A37 Коклюш, A37.0 Коклюш, спричинений *Bordetella pertussis*, A37.1 Коклюш, спричинений *Bordetella parapertussis*, A37.8 Коклюш, спричинений *Bordetella species*, A37.9 Коклюш, не уточнений, після якого і через однорідну антигенну структуру збудника формується стійкий імунітет.

Останніми роками спостерігається зростання захворюваності на кашлюк [22]. Від цієї хвороби помирає щодня 162 дитини, що випереджає показник смертності від коронавірусної хвороби та гарячки Еболи [23]. З'явилося повідомлення про те, що як збудник кашлюка можна розглядати *B. holmesii*, яку вперше було ідентифіковано у 1995 р. як рідкісну причину бактеріємії [24]. За даними епідеміологічних досліджень, з 391 зразка слизу з носоглотки хворих із симптомами кашлюка від 97,2 % було виділено і підтверджено *B. pertussis*, у 4,1 % зразків виявлено *B. holmesii*, з яких у 5 випадках – асоціацію *B. pertussis* та *B. holmesii*, та в 1 випадку було підтверджено етіологічну роль *B. parapertussis*. На частку останнього припадає до 10,0-14,9 % *Bordetellae*, виявлених в осіб з кашлюкоподібним синдромом [25]. Тенденція до зростання захворюваності на коклюш може бути пов'язана як з адаптацією *B. pertussis* до введення ацелюлярної кашлюкової вакцини, зниженням ефективності вакцини або зниженням імунітету, так і з появою вторинних патогенів, таких, як *B. holmesii*, проти яких кашлюкова вакцина може бути недостатньо ефективною. Також певної проблемності набувають питання антимікробного лікування, оскільки чутливість *B. holmesii*

до макролідів і цефалоспоринові третього покоління нижча, ніж очікувалося.

Останнім часом *B. holmesii* частіше асоціюють з кашлюкоподібним респіраторним синдромом, а в окремих випадках вважають причиною септицемії, ендокардиту, пневмонії та септичного артрити, переважно у пацієнтів з ослабленим імунітетом [26].

У пошуках генів, що кодують фактори вірулентності, подібні до *B. pertussis* [5], у різних бордетел методом ПЛР було ідентифіковано ген *B. holmesii*, що кодує білок зі значною схожістю послідовності з ниткоподібним гемаглютиніном (FHA) *B. avium* і меншою мірою з білками FHA *B. pertussis*, *B. paraptussis* і *B. bronchiseptica* [27]. Після досліджень за допомогою видоспецифічної мультиплексної ПЛР у реальному часі [11] було виявлено промотор оперону кашлюкового токсину (*ptxAPr*), специфічний для *B. pertussis*, і ген *recA* (*Bh-RecA*), специфічний для *B. holmesii*.

Дані показують, що *B. holmesii* наділений фактором, пов'язаним з ниткоподібним гемаглютиніном (FHA) – важливим фактором вірулентності патогенних *Bordetellae*. Регуляторна система експресії *FHABvgAS* та механізм активації промотору *fhaB* у *B. holmesii* близькі до таких у *B. pertussis*.

Як приклад «класичної» бактерійної інфекції може бути розглянута і бешиха, яка за поширеністю і захворюваністю посідає четверте місце серед різних форм інфекційної патології [28]. Ще три тисячі років тому Гіппократом було використано термін (грец. *ερυσίτελας*) «еризипеляс» і описано бешиху як запальний процес шкіри, і лише у 1881 р. Роберт Кох виділив збудників хвороби з ураженої тканини.

Сьогодні помітна тенденція до зменшення геморагічних форм бешихи та збільшення числа первинних форм недуги. Традиційно бешиха вважається стрептоковою інфекцією, яка спричиняється  $\beta$ -гемолітичними стрептококами групи А (або, рідко, групи С чи G), найчастіше виникає на ногах і обличчі, має інфекційно-алергійний та імунокомплексний механізм запалення як один з варіантів спадково детермінованої реакції на стрептокок. Однак, повідомлялося, схожі бешихові запалення можуть викликати інші мікроорганізми, включаючи *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-резистентний *S. aureus*, MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella species*. Еритематозне, набрякле і болюче ураження шкіри, що виглядало як бешихове запалення, може бути спричинене навіть *Vibrio vulnificus* при забрудненні ран морською водою [29]. При деструктивних формах бешихи з тривалишим і тяжким перебігом можливе залучення коагулазонегативних резистентних до метициліну ста-

філококів, які утворюють асоціацію зі стрептококом й активуються за умов дисбактеріозу шкіри і втратою нею бар'єрної функції.

Погляди на значущість ряду умовно-патогенних бактерій можуть змінюватися залежно від епідситуації щодо вірусних хвороб. Так, під час пандемії COVID-19 коінфекція анаеробною бактерією *Clostridium difficile* стала одним з найчастіших ускладнень з несприятливим прогнозом [30].

Слід підкреслити, що специфічні прояви, які зумовлені активністю білкових токсинів, спостерігаються як у випадку розвитку клостридійної інфекції, так і неклостридійної. Розвиток псевдомембранозного коліту традиційно пов'язують із *Clostridium difficile* (1978). Проте на сьогодні доведено, що зрідка таку картину ураження можуть спричиняти інші патогени – стафілококи, лістерії, сальмонели, єрсинії, ентеротоксигенна *C. perfringens*, представники *Campylobacter*, навіть цитомегаловірус [31].

Дуже рідко виявляють при патанатомічному дослідженні псевдомембранозні зміни при виявленні стафілокока, проте специфічна дія токсинів *C. difficile* могла передувати приєднанню стафілокока. На відміну від описаних вище інфекційних хвороб *Clostridium difficile*-коліт є опортуністичною інфекцією, оскільки *C. difficile* входить до складу нормальної мікробіоти товстої кишки людини та тварин.

Таким чином, еволюція збудників інфекційних хвороб є процесом специфічним для кожного виду і розширення видового спектру є більш імовірним у тих випадках, коли близькі види є збудниками хвороб у тварин або є частиною резидентної нормомікробіоти людського організму, а експресія їхніх факторів вірулентності має багатофакторний характер (як у випадку дифтерії). Важливими факторами є і процеси, які послаблюють стабільність генетичного гомеостазу людини та тварин.

Генетична схильність організму людини, висока специфічність токсинів з детермінацією у найбільш консервативних ділянках геному із необхідним залученням характерних зсувів з боку імунної системи (у ряді випадків доведено специфічність цитокінового профілю в процесі розвитку інфекційної хвороби) більшою мірою обмежує розширення видового спектру збудників. Асоціативне залучення вторинних патогенів радше стосується ускладнень основного інфекційного захворювання.

Постає питання про те, наскільки важливим є виявлення саме виду бактерій як збудника інфекційної хвороби. На сьогодні у практичній медицині класичні методи мікробіологічної діагностики хвороб (зокрема виділення чистої культури з наступною біохімічною, серологічною чи генетичною ідентифікацією) все частіше намагаються замінити молекулярно-генетичними

чи серологічними методами, які дають значну економію часу та дозволяють набагато швидше одержати результат. Однак застосування лише одного з вказаних методів, зокрема застосування ДНК-зондів, не є достатнім для точного встановлення виду і внутрішньовидової ідентифікації збудника. Остаточно на це питання дає відповідь дослідження повного геному після його секвенування. У багатьох випадках може застосовуватися виявлення лише генетичних детермінант факторів вірулентності, як от тох-генів, що не потребує виділення чистої культури бактерійного чинника та генів резистентності до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів. Проте достатній відповідний підхід для встановлення діагнозу з метою призначення специфічного лікування, що є першочерговим завданням в інтересах хворого.

Виділення чистої культури збудника з клінічного матеріалу залишається абсолютно необхідним при спеціальних дослідженнях з науковою, епідеміологічною чи іншою метою, що потребує наявності повного комплексу клітинного матеріалу, включаючи ДНК [32]. У практичній діяльності лабораторій доцільно використовувати багатокомпонентні набори реагентів для ПЛР-діагностики з метою виявлення та диференціації збудників мікробної і вірусної етіології у вогнищах. Оскільки, підпорядковуючись впливу еволюційних чинників, таких як мутація, схрещування, ізоляція, мутаційні та епігенетичні обмеження і відбір, постійно відбувається еволюція мікроорганізмів, у тому числі збудників інфекційних хвороб, є необхідність у постійному моніторингу видо-

вого спектру та змін у внутрішньовидовому розщепленні окремих патогенів з використанням високотехнологічних методів, які, очевидно, потребують первинного виділення відповідної біомаси мікроорганізмів за умов передбачення появи нових видів чи нових біоваріантів збудників відомих на сьогодні інфекційних хвороб.

Натепер немає остаточної відповіді на питання про те, наскільки у майбутньому можливою буде специфічна діагностика інфекційних хвороб лише за допомогою методів молекулярно-генетичних досліджень, оскільки хвороба – це результат взаємодії мікроорганізму з організмом людини, і лише виявлення збудника чи його генів в організмі людини не є достатнім для встановлення діагнозу. Виявлення генів вірулентності також не є абсолютним критерієм визначення етіологічної ролі мікроорганізму в розвитку конкретної хвороби, оскільки для експресії цих генів необхідні певні умови.

Одним з найбільш оптимальних підходів при специфічній діагностиці є поєднання виявлення генетичних детермінант збудника та його факторів вірулентності, а також виявлення специфічних біомаркерів за умов характерного симптомокомплексу, що на сьогодні впроваджено для деяких хвороб.

Незважаючи на підпорядкування загальним законам природи, еволюція людських патогенів є індивідуальною за шляхами набуття нових властивостей, передбачення таких змін на сьогодні є можливим, але надскладним завданням.

## Література

1. Land, M., Hauser, L., Jun, S. R., Nookaew, I., Leuze, M. R., Ahn, T. H., ... & Ussery, D. W. (2015). Insights from 20 years of bacterial genome sequencing. *Functional & integrative genomics*, 15, 141-161. <https://link.springer.com>arti>
2. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: Diphtheria. [Internet]: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/diphtheria/en/) (Accessed on February 22, 2016)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance systems overview, downloadable spreadsheet. Stockholm: ECDC; 2019 [cited 11 March 2020]. [Internet]: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-systems-overview-2018>
4. Ministry of Health of Ukraine. Order No. 905 dated 12/28/2015 "On approval of criteria for determining cases of infectious and parasitic diseases subject to registration" with changes. Editorial office dated 09/28/2021 [in Ukrainian]
5. Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health "On approval of the Procedure for conducting epidemiological surveillance of diphtheria" 03.07.2020 No. 1510 Registered with the Ministry of Justice of Ukraine on October 15, 2020 under No. 1011/35294 [in Ukrainian]
6. Barroso, L. F., Pegram, P. S., & Kaplan, S. L. (2018). Epidemiology and pathophysiology of diphtheria. *UpToDate*. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiologyand-pathophysiology-of-diphtheria>.
7. Tyler Jr, R., Rincon, L., Weigand, M. R., Xiaoli, L., Acosta, A. M., Kurien, D., ... & Prot, E. Y. (2022). Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* Infection in Cat, Texas, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 28 (8), 1686. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov >doi: 10.3201/eid2808.220018PabMed>
8. Gower, C. M., Scobie, A., Fry, N. K., Litt, D. J., Cameron, J. C., Chand, M. A., ... & Amirthalingam, G. (2020). The changing epidemiology of diphtheria in the United Kingdom, 2009 to 2017. *Eurosurveillance*, 25 (11), 1900462.
9. Jakovljevic, A., Steinbakk, M., Mengschoel, A. T., Sagvik, E., Brügger-Synnes, P., Sakshaug, T., ... & Bergh, K. (2014). Imported toxigenic cutaneous diphtheria in a young male returning from Mozambique to Norway, March 2014. *Eurosurveillance*, 19(24), 20835.

10. Wagner, K. S., White, J. M., Lucenko, I., Mercer, D., Crowcroft, N. S., Neal, S., ... & Diphtheria Surveillance Network. (2012). Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000–2009. *Emerging Infectious Diseases*, 18 (2), 217. <https://stacks.cdc.gov>
11. Dazas, M., Badell, E., Carmi-Leroy, A., Criscuolo, A., & Brisse, S. (2018). Taxonomic status of *Corynebacterium diphtheriae* biovar Belfanti and proposal of *Corynebacterium belfantii* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 68(12), 3826–3831. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> > doi:10.1099/ijsem.0.003069
12. Badell, E., Hennart, M., Rodrigues, C., Passet, V., Dazas, M., Panunzi, L., ... & Brisse, S. (2020). *Corynebacterium rouxii* sp. nov., a novel member of the diphtheriae species complex. *Research in Microbiology*, 171 (3-4), 122–127. <https://lpsn.dsmz.de> //doi: 10.1016/j.resmic.2020.02.003.
13. Guglielmini, J., Hennart, M., Badell, E., Toubiana, J., Criscuolo, A., & Brisse, S. (2021). Genomic epidemiology and strain taxonomy of *Corynebacterium diphtheriae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 59 (12), e01581–21. <https://www.biorxiv.org> > 202... <https://www.biorxiv.org> >
14. Prygiel, M., Polak, M., Mosiej, E., Wdowiak, K., Formińska, K., & Zasada, A. A. (2022). New *Corynebacterium* Species with the Potential to Produce Diphtheria Toxin. *Pathogens*, 11 (11), 1264.
15. Möller, J., Busch, A., Berens, C., Hotzel, H., & Burkovski, A. (2021). Newly isolated animal pathogen *Corynebacterium silvaticum* is cytotoxic to human epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (7), 3549. DOI: 10.3390/ijms22073549.
16. Turyanytsya, S.M., Pikina, I.Yu. (2020). Clinical and epidemiological features of diphtheria outbreak among foreign students of Uzhhorod National University. *Ukrainian Medical Journal*, 5(2), 139 [in Ukrainian].
17. Ott, L. (2018). Adhesion properties of toxigenic corynebacteria. *AIMS Microbiology*, 4 (1), 85. doi: 10.3934/microbiol.2018.1.85/<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
18. Parveen, S., Bishai, W. R., & Murphy, J. R. (2019). *Corynebacterium diphtheriae*: diphtheria toxin, the tox Operon, and its regulation by Fe<sup>2+</sup> activation of apo-DtxR. *Microbiology Spectrum*, 7 (4), 7–4.
19. Sharma, N. C., Efstratiou, A., Mokrousov, I., Mutreja, A., Das, B., & Ramamurthy, T. (2019). Diphtheria (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 5 (1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
20. Wagner, K. S., White, J. M., Crowcroft, N. S., De Martin, S., Mann, G., & Efstratiou, A. (2010). Diphtheria in the United Kingdom, 1986–2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiology & Infection*, 138 (11), 1519–1530.
21. Simpson-Lourêdo, L., Silva, C. M., Hacker, E., Souza, N. F., Santana, M. M., Antunes, C. A., ... & Mattos-Guaraldi, A. L. (2019). Detection and virulence potential of a phospholipase D-negative *Corynebacterium ulcerans* from a concurrent diphtheria and infectious mononucleosis case. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 112, 1055–1065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> > DOI: 10.1007/s10482-019-01240-4.
22. Andreychyn, M. A. (2017). Dangerous dynamics of infectious diseases in Ukraine. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 2, 4–8 [in Ukrainian]
23. What are the most common infectious diseases in the world? (2020). <https://www.radiosvoboda.org> [in Ukrainian]
24. Mir-Cros, A., Codina, G., Martín-Gómez, M. T., Fàbrega, A., Martínez, X., Jané, M., ... & González-López, J. J. (2017). Emergence of *Bordetella holmesii* as a causative agent of whooping cough, Barcelona, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 23 (11), 1856. doi:10.3201/eid2311.170960
25. Gu, W., Wang, K., Zhang, X., Hao, C., Lu, Y., Wu, M., ... & Wang, Y. (2020). Pathogen analysis of pertussis-like syndrome in children. *BMC Infectious Diseases*, 20, 1–8. <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com>.
26. Lotfi, M. N., Nikbin, V. S., Nasiri, O., Badmasti, F., & Shahcheraghi, F. (2017). Molecular detection of *Bordetella holmesii* in two infants with pertussis-like syndrome: the first report from Iran. *Iranian Journal of Microbiology*, 9 (4), 219.
27. Rotterdam, N.L. (2004). Emerging respiratory virus infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 10 (3), 1.
28. Ilyina, N. I., Chemych, M. D., Zakhlyebayeva, V. V., Kapustyan, N. O. (2014). Clinical and epidemiological features of modern erysipelas. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 4, 39–42 [in Ukrainian].
29. Inghammar, M., Rasmussen, M., & Linder, A. (2014). Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation. *BMC infectious diseases*, 14(1), 1–6.
30. Linares-García, L., Cárdenas-Barragán, M. E., Hernández-Ceballos, W., Pérez-Solano, C. S., Morales-Guzmán, A. S., Miller, D. S., & Schmulson, M. (2022). Bacterial and fungal gut dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: A review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 56 (4), 285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> > doi:10.1097/MCG.0000000000001669.
31. Tumak, I. (2010). Diarrhea and pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*. *Medytsyna svitu – Medicine of the World*, XXVIII, 6. <http://msvitu.com> > article-2 [in Ukrainian]
32. Kostyuk, O. A., Panychev, V. O., Dementyeva, L. Ya., Radkovska, I. Yu., Pavelyeva, M. M., Dementyev, Yu. H., ... Illytska, U. V. (2018). The use of the molecular genetic method for the detection and differentiation of DNA and RNA of the causative agents of acute intestinal infections of viral and bacterial etiology. Infectious diseases of our time: etiology, epidemiology, diagnosis, treatment, prevention, biological safety. Materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the annual “Reading” in memory of Academician L.V. Gromashevsky and dedicated to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv [in Ukrainian].

## A MODERN VIEW OF THE CAUSATIVE AGENTS SPECIES SPECTRUM OF «CLASSICAL» INFECTIOUS BACTERIAL DISEASES

O. P. Korniychuk<sup>1</sup>, O. B. Nadraga<sup>1</sup>, O. I. Motyka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

<sup>2</sup>Institute of Hygiene and Epidemiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**SUMMARY.** Modern views on «classical» infectious diseases using the examples of whooping cough, diphtheria, erysipelas and pseudomembranous colitis are presented. The role of molecular genetic methods in the study of bacterial pathogenicity factors, as well as for the taxonomy of infectious disease agents, is considered. The data of recent years, on the basis of which new species of bacteria are included among the causative agents of human infectious diseases, have been analyzed. In particular, the expansion of the range of causative agents of pertussis-like diseases, such as *Bordetella holmensis*, is being considered. In recent years, the structure of the species *Corynebacterium diphtheriae* has been revised, and the opinion about the «*diphtheriae* species complex» has been formed. Examples of the opposite situation are illustrated, when the use of molecular methods made it possible to narrow down the circle of possible pathogens for infections with similar clinical pictures. According to the results of research in recent years, role of pathogens other than *Streptococcus pyogenes* as causative agents of erysipelas is to discussible. *Clostridium difficile* is identified as the main etiological agent for pseudomembranous colitis.

**Key words:** infections; pathogen; taxonomy; causative agent.

### Відомості про авторів:

Корнійчук Олена Петрівна – д. мед. наук, професорка, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, зав. кафедри мікробіології; e-mail: okorniychuk1957@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>

Надрага Олександр Богданович – д. мед. наук, професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб; e-mail: nadraga09@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>

Мотика Олена Ігорівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, НДІ епідеміології та гігієни, зав. лабораторії вакцинокованих та інших бактерійних інфекцій; e-mail: difteriandi@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4837-9606>

### Information about the authors:

Korniychuk O. P. – MD, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Department of Microbiology; e-mail: okorniychuk1957@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>

Nadraga O. B. – MD, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Pediatric Infectious Diseases; e-mail: nadraga09@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>

Motyka O. I. – Research Institute of Epidemiology and Hygiene of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Laboratory of Vaccine Preventable Diseases and Other Bacterial Infections; e-mail: difteriandi@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4837-9606>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 23.11.2022 р.