

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОЦЕСУ ХРОНІЗАЦІЇ ІНФЕКЦІЙ

Морозова Н.С., Марієвський В.Ф., Коробкова І.В., Головчак Г.С., Попов О.О.

Харківський національний медичний університет,
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського» НАМН України

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF SUBSTANTIATION OF THE PROCESS OF CHRONIZATION OF INFECTIONS

Morozova N.S., Marievsky V.F., Korobkova I.V., Golovchak G.S., Popov O.O.

Kharkiv National Medical University,
State Institution "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. V.
Gromashevsky" NAMS of Ukraine

Summary/Резюме

У статті висвітлюються актуальні питання сучасної трактовки механізмів хронізації інфекцій. Формуються фактори, що визначають розвиток інфекційного процесу з позицій структурно-функціональної перебудови бактеріальної клітини, та дозволять протистояти екологічним небезпекам. Розглядаються питання використання бактеріями різного діапазону оперативних стратегій (біоплівки, некультивовані форми, L-форми і «рухливий» морфотип), як факторів стійкості до несприятливих умов зовнішнього середовища.

Обговорюються питання вдосконалення лікування, лабораторної діагностики та профілактики інфекційних захворювань з урахуванням ролі колективної самоорганізації бактерій в інфекційному процесі.

Ключові слова: бактерії, інфекції, біоплівки, некультивовані форми, L-форми, «рухливий» морфотип, хронізація інфекцій.

The article highlights the current issues of the modern interpretation of the mechanisms of chronicity of infections. Factors are formed that determine the development of the infectious process from the standpoint of the structural and functional reorganization of the bacterial cell, and will allow to resist environmental hazards. The issues of the use of a different range of operational strategies by bacteria (biofilms, uncultivated forms, L-forms and "mobile" morphotype) as factors of resistance to adverse environmental conditions are considered.

The issues of improving the treatment, laboratory diagnostics and prevention of infectious diseases are discussed, taking into account the role of collective self-organization of bacteria in the infectious process.

Keywords: bacteria, infections, biofilms, uncultivated forms, L-forms, "mobile" morphotype, chronicity of infections.

Інфекційні захворювання є однією з глобальних проблем охорони здоров'я. При цьому відмічається тенденція до зростання питомої ваги інфекцій у загальній масі захворювань. Значна частина їх припадає на долю хронічних інфекцій.

Механізми, що лежать в основі хронізації інфекційного процесу активно обговорюються, проте більшість дослідників висвітлює цю проблему виключно з точки зору симбіотичних взаємовідносин у системі «паразит-господар», яка базується на

особливостях традиційних збудників. [1]

Разом із тим розвиток інфекційного процесу залежить від цілого ряду факторів і значною мірою визначається адаптивними здібностями збудників, які дозволяють їм протистояти захисним факторам господаря та несприятливим впливам оточуючого середовища.

Відомо, що базову основу формування не тільки хронічних інфекцій, але і бактеріоносійства загалом, закладає персистенція мікроорганізмів.

Мікробне персистування в широкому сенсі слова означає «здатність мікроорганізмів виживати в цьому небезпечному світі». [2] Назва «персистенція» походить від латинської *persistere* (залишатися, упиратися), що слід розглядати як форму самозахисту збудників.

Персистенція мікроорганізмів є небезпечною не тільки завдяки виживанню, але й збереженню у них вірулентності, інвазивності, тобто властивостей інфекційного патогену.

Описано особливості механізму персистенції нормо флори і так званих персистентних форм. Йдеться про формування певних біологічних властивостей організму, що сприяють протистоянню захисту господаря. Виходячи з цього виникають припущення щодо існування персистентних характеристик, які визначають інактивацію механізмів резистентності господаря. Так, під час освоєння бактеріями нової екологічної ніші відповідну роль відіграють структурні особливості мікробів, які визначають структурно-функціональні перебудови бактеріальної клітини.

Дослідження останніх десятиліть показали, що більшість бактерій існує в природних екосистемах не у вигляді вільно циркулюючих планктонних клітин, а у вигляді специфічних високоорганізованих спільнот зі складною колоніальною організацією, що можна розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. [3]

Протягом останніх років опубліковано низку вагомих оглядових статей стосовно

біокомунікації. Вважається що бактерії, стикаючись з екологічними «стресами», формують складні просторові організації-колонії (patterns) як спосіб виживання в несприятливих умовах. [4]

Для того, щоби протистояти екологічним небезпекам, бактерії використовують широкий діапазон кооперативних стратегій. Переконливо доведено трансформацію бактерій в різні персистентні форми, такі як біоплівки, некультивовані форми, L-форми, колонії «рухливого» морфотипу.

Вирішення питання щодо ролі таких форм бактерій в інфекційному процесі значною мірою пов'язане з доведенням їх потенційної здатності до персистенції та можливостей виявлення цього феномену в організмі хворої людини.

Феномен персистенції різних форм патогенних бактерій в організмі хворих людей відповідно сучасним уявленням щодо біології збудників призводить до хронізації інфекційного процесу. Такі інфекції можуть бути поділені на дві групи:

1-а група включає інфекції, при яких персистентні форми контамінують обладнання, імплантоване всередині тіла, ендотрахеальні трубки, внутрішньовенні катетери, урологічні катетери, ортопедичне алопластичне обладнання, тощо.

2-а група – це інфекції, при яких персистентні форми не пов'язані з контамінованим обладнанням, а розвиваються в тканинах, м'язах і на метаболічних утвореннях в організмі господаря – наприклад, ниркових або жовчних каменях.

Основною проблемою інфекційної патології, пов'язаною зі здатністю бактерій утворювати персистентні форми, є резистентність бактерій до лікувальних препаратів та імунним системам інфікованого господаря, котра значно перевищує таку у їхніх планктонних родичів, а також здатність до реверсії в бактеріальні форми.

Біоплівки

Установлено, що один із механізмів хронічного інфекційного процесу зв'язаний з утворенням біоплівок (*англ. - biofilm*) – це структурно організовані спільноти мікроор-

ганізмів, які згуртовані всередині полімерного матриксу, синтезованого членами спільноти, та прикріплені до живих або інертних поверхонь. Матрикс – це найважливіший компонент біоплівки, що здатний модулювати доставку до клітин всередині біоплівки поживних речовин і кисню. Це призводить до уповільнення росту та ділення бактерій. Поряд із цим у біоплівках завжди існує невелика популяція клітин, яка отримала назву «персистери» (*persister cells*), або «такі, що дримають» (*dormant*). [5, 6]

Через те, що швидкість росту персистерів надзвичайно повільна чи дорівнює нулю, вони стають толерантними практично до всіх антибіотиків без змін у генетичній структурі. [7, 8] Тому після припинення дії антибіотиків і дисперсії біоплівки клітини персистерів, які збереглися неушкодженими, здатні відновлювати свій інфекційний потенціал і забезпечувати нові раунди створення біоплівок. Прикладом існування в організмі господаря персистентних форм є латентна форма туберкульозу, що підтримується клітинами-персистерами *Mycobacterium tuberculosis*. (за даними ВООЗ, 2019)

У теперішній час отримані докази наявності у персистерів варіантів з генетично обумовленою антибіотико-резистентністю. Це пояснюється або горизонтальним переносом генів резистентності під час тісного контакту бактеріальних клітин різних видів у біоплівках, або мутацією резистентності до антибіотиків. [6, 8]

Висока частота мутацій у біоплівках виявлена у *P. aeruginosa* та *S. aureus* і залежить від більш високого рівня окислювального стресу в біоплівках [9], а зростання частоти горизонтального переносу генів – від підвищення стабільності плазми і мобільних генетичних елементів в умовах існування бактерій у вигляді біоплівки. [10]

Дослідження хронічних інфекцій, обумовлених біоплівками, показало, що виникнення деяких із них пов'язане з використанням імплантованого обладнання – лінз, катетерів, протезів, штучних клапанів серця тощо. [11, 12]

Серед пацієнтів із кистозним фіброзом майже у 80 % розвивається хронічна інфекція легенів. У пацієнтів із хронічними рановими інфекціями близько 60 % випадків пов'язано з утворенням біоплівок. У пацієнтів з ортопедичними алопластичними замінами в 2 % випадків протягом двох років після операції розвиваються хронічні інфекції.

Некультивовані форми бактерій (НФБ)

Некультивовані форми бактерій виявлені в тканинах і органах людини та тварин. Переважно вони відрізняються морфологічно та біологічно. Наприклад збудник туберкульозу в тканинах утворює нетипові кокові форми. Можливо такі клітини є особливими формами переживання, здатними до активації й розмноження. Існування таких форм «у спокої» може пояснити періодичне виникнення рецидивів хвороби у вилікуваних, як здавалося, пацієнтів. Показано, що клітини *M. Tuberculosis* можуть переходити в кокковидний стан, що не дає реплікації, в мікро-аерофільних умовах. Припускається, що вони утворюються в тканинах у відповідь на вплив лікувальних препаратів і, можливо, є індиферентними клітинами, стійкими до дії антибіотиків. Існують припущення, що такі форми можуть бути активовані ...специфічними факторами росту, роль яких вірогідно виконують цитокіни господаря. Корковидні форми також виявлені для *Campylobacter jejuni* та *Helicobacter pylori*. [13]

L-форми бактерій

Доволі часто формою існування мікробних клітин в організмі людини та тварин стає їх трансформація в L-форми, які характеризуються частковою або повною втратою ригідної клітинної стінки. Патогенний ефект, який вони викликають, має довготривалий і статичний характер, подібний до патогенного ефекту, спричиненого бактеріальною формою. L-форми бактерій, персистуючи в організмі під час ремісії, можуть реверсувати в бактеріальну форму з початковим ступенем вірулентності, набуваючи при цьому високу резистентність до антибіотиків та інших агентів, які впливають

на певні ланки біосинтезу клітинної стінки. Реверсія в бактеріальну форму обумовлює генез рецидивів. [14]

На матеріалі від хворих представлено безсумнівний доказ значення персистенції L-форм в патогенезі хронічних процесів індукованих стрептококом групи А, збудником черевного тифу, при якому у 60 – 62 % було виявлено антитіла L-форм збудника у хворих і бактеріоносіїв. При цьому в 8 випадків (у хворих і бактеріоносіїв) титри антитіл склали 1:40, 1:1280. [15] За своєю суттю утворення L-форм патогенів є одним із механізмів персистенції мікроорганізмів в організмі господаря та біологічною основою хронізації інфекційного процесу.

«Рухливий» морфотип

В умовах екологічних небезпек, коли потрібно функціонувати в змінених умовах як в організмі господаря, так і в зовнішньому середовищі, бактерії застосовують різні форми адаптивних реакцій. Зокрема для оптимізації виживання вони змінюють свою колоніальну організацію, створюючи складні структури (*patterns*) і поведуться як багатоклітинні організми. [16] Організація в спільні структури дозволяє бактеріям виконувати складні колективні функції. [17] При цьому змінюються форма, рисунок, макрота мікроструктура колоній. Багато які бактеріальні спільноти здатні активно мігрувати по твердих або напіврідких поверхнях завдяки складній багатоклітинній колективній поведінці.

Для опису спеціальних структурних форм бактеріальних колоній введено поняття «морфотип», що дозволяє класифікувати різні форми організації бактерій. [18, 19] Відомі три основних морфотипи: за розщепленням краю (Т), хіральний (С) та вихор (V).

Існують повідомлення щодо формування рухливого «морфотипу-V» у *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* під впливом H_2O_2 [19]. Є повідомлення щодо формування подібних структур у *S. typhimurium*, *S. typhi*. [20]

Штами *S. typhi* представляють особ-

ливий інтерес як внутрішньоклітинний патоген людини, що спричиняє як гостру, так і хронічну інфекцію з різними проявами захворювання тільки у людини. [20]

Слід відмітити, що 5 – 10 % пацієнтів після перенесеної інфекції черевного тифу можуть залишатися довготривалими носіями. [21] Низкою досліджень показано, що *S. typhi*, виділені з крові, виявляли більш високу рухливість роїв, ніж штами, виділені з фекалій. [22] Рухливість колоній була визначена як інвазивний фактор. [23] До того ж зроблено висновок, що рухливість є важливим бактеріальним фактором, який сприяє колонізації кишківника та ініціює інфікування людини. [20] Автори дійшли висновку, що роїння *S. typhi* може представляти закріплену поведінку. Потім *S. typhi* адаптується та зберігається в жовчному міхурі, де не потрібна висока рухливість, а в подальшому призводить до виходу в сечу та фекалії.

Проведені дослідження виявили відмінності у здатності до поверхневого роїння, тобто рухливості колоній *S. typhi*, виділених тільки з крові. Це дозволило авторам припустити, що гемо- та копро-культури *S. typhi* мають різну фізіологію на стадії інвазивної інфекції (кров) і гострої інфекції (фекалії). Були висловлені припущення, що *S. typhi* здатні проникати в стінку кишківника та реплікуватися всередині макрофагів і інфікованих фагоцитів. [24, 25, 26] Реплікація бактерій всередині макрофагів в печінці та селезінці призводила до виходу патогенів у кровотік. Збудник пізніше вторгається до жовчного міхура і призводить до бактеріального виходу в сечу та фекалії, що сприяє хронізації інфекційного процесу. [27, 28]

Нами вперше мікроорганізми з рухливим морфотипом «V-вихор» колоній виділені з крові хворих, які мали клінічні прояви черевного тифу. Проведені дослідження виявили здатність таких культур до реверсії в *S. typhi*, множинну стійкість до антибіотиків, довгий термін виживання при різних режимах зберігання. Два штами з числа вивчених були виділені з крові хворих у період рецидиву захворювання. [29]

У наших дослідженнях всі штами з «рухливим морфотипом» колоній під час пасирування в м'ясо-пептоновому та жовчному бульйонах в різні терміни (5 – 8 па-сажів) відмічено зростання «нерухомих» колоній, які були ідентифіковані як *S. typhi*.

Принципова схожість вивчених гемо-культур по морфології колоній, здатних мігрувати на поверхні м'ясо-пептонового агару, за низкою відзнак: антибіотикоре-зистентність, довготривале виживання при різних температурних режимах, можливість реверсії в *S. typhi* ставить питання щодо природи гемокультур з «рухливим морфо-типом» колоній та їхньої ролі в інфекційно-му процесі.

Таким чином адаптаційні зміни бак-терій, такі як утворення біоплівки, перехід до некультивованого стану, L-форми, зміни «морфотипу» колоній є стратегічними про-цесами, необхідними для підтримання жит-тездатності патогенів і захисту їх від неба-жаних факторів оточуючого середовища.

Накопичені останніми десятиріччями факти свідчать про те, що раціональна те-рапія, лабораторна діагностика та проф-ілактика інфекційних захворювань не мо-жуть в подальшому вдосконалюватися без огляду на формування різних персистент-них форм збудників, які забезпечують їм стійкість до різних факторів антиінфекцій-ного захисту, довготривале виживання в організмі хворого, що призводить до хрон-ізації інфекційного процесу, рецидивам і бактеріоносії.

References/ Література

1. Bukharin O.V. Persistence of bacterial pathogens as a physiological phenomenon. Vestn. Moscow Univ. 16. Biology. 2008; 1: 6-8. // Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен. Вестн. Моск. ун-та. 16. Биология. 2008; 1: 6-8.
2. Shandala M.G. Basic principles of disinfection and non-specific prevention of chronic infections. Disinfection case. 2007
3. Oleksyn A.V., Botvinko I.V., Tsavkelova E.A. Colonial organization and intercellular communication of microorganisms. Microbiology. 2000; 69 (3): 309-327. // Шандала М.Г. Дезинфектологические основы неспецифической профилактики хронических инфекций. Дезинфекционное дело. 2007;
4. Romanova Yu.M., Alekseeva N.V., Smirnova T.A. etc. Ability to form biofilms in artificial systems in different strains of *Salmonella typhimurium*. Microbiology. 2006; 4: 38-42. // Романова Ю.М., Алексеева Н.В., Смирнова Т.А. и др. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium*. Микробиология. 2006; 4: 38-42.
5. Lewis K. Persistent cells, dormancy and infectious disease. Nat Rev Microbiol. 2007; 5 (1): 45-48. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x>.
6. Fischer R.A., Gollan B., Helaine S. Persister bacterial infections and persister cells. Nat Rev Microbiol. 2017; 15: 453-464. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017/42>
7. Keren I, Shan D, Spoering A et al. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*. J. Bacteriol. 2004; 186(24): 8172-8180. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00856-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00856-5)
8. Defraigne V, Fauwart M, Michiels J. Fighting bacterial persistence: current and emerging anti-persister strategies and therapeutics. Drug Resist Updat. 2018;98:12-26. Epub 2018 Apr 10. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.03.002>
9. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilm and persister cells. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;322:107-131. https://doi.org/10.1007/978-3-540-75418-3_6
10. Cohen NR, Lobritz MA, Collins JJ. Microbial persistence and the road to drug resistance. Cell Host Microbe. 2013;13(6):632-642. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.009>
11. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. Sci Am. 1978;238(1):86-95. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0178-86>
12. Hall MR, McGillicuddy E, Kaplan LJ. Biofilm: basic principles, pathophysiology and implications for clinicians. Surg Infect (Larchmt.). 2014;15(1):1-7. Epub 2014 Jan 29. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.129>
13. Georgian V.D. Communicative signals of bacteria. Antibiotics and chemotherapy. 2003;48(10):32-39. // Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий. Антибиотики и химиотерапия. 2003;48(10):32-39.
14. Morozova Neli S. Theoretical background disinfectology prevention of healthcare-associated infections, from the point of microbial communication. «Pest species management. Proceedings of the 11nd Euroasian Pest Management Conference, EAPMC-2016. Moscow, Russia, September 5-7, 2016. Institute of Pest Management. Moscow, 2016. P.211-214.
15. Ben-Jacob E, Genenbaum A, Schochet Q, et al.

- Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics. *Physica A Statistical Mechanics and its Applications*. 1994; 202(1-2): 1-47.
16. Gloag ES, Turnbull L, Whitchurch CB. Bacterial stigmergy: an organizing principle of multicellular collective behaviours of bacteria. *Scientifica* (Cairo). 2015, article ID 387342.
17. Fuqua C., Winans S.C., Greenberg E.P. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. *Ann. Rev. Microbiol.* 1996; 50: 727-751.
18. Kaiser D., Losick R. How and why bacteria talk to each. *Cell*. 1993.73. p. 873-887.
19. Chai LC, Kong BH, Elemfareji OI, et al. Variable carbon catabolism among *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates. *PLoS ONE*.2012; 7(5): e36201. doi:10.1371/journal.pone.0036201. [PMC free article][PubMed][Cross Ref]
20. Liu SL, Ezaki T, Miura H et al. Intact motility as a *Salmonella* Typhi invasion-related factor. *Infect Immun*. 1988; 56(8):1967-1973.
21. Chelvam KK, Chai LC, Thong KL. Variations in motility and biofilm formation of *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Gut Pathog*. 2014; 6(2). doi:10.1186/1757-4749-6-2.
22. Sheppard M, Webb C, Heath F, et al. Dynamics of bacterial growth and distribution within the liver during *Salmonella* infection. *Cell Microbiol*. 2003; 5(9):593-600.
23. Richter-Dahlfors A, Buchan AMJ, Finlay BB. Murine salmonellosis studied by confocal microscopy: *Salmonella Typhimurium* resides intracellularly inside macrophages and exerts a cytotoxic effect on phagocytes in vivo. *J Exp Med*. 1997; 186(4):569-580.
24. Vazquez-Torres A, Jones-Carson J, Dümmler AJ, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD-18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999; 401(6755):804-808.
25. Mutoz-Elnas EJ, McKinney JD. Carbon metabolism of intracellular bacteria. *Cell Microbiol*. 2006; 8(1):10-22.
26. Monack DM, Mueller A, Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(9):747-765.
27. Morozova N.S., Lyakh S.I., Korobkova I.V., et al. Bacterial stigmergy in the problem of infectious diseases. *Actual problems of transport medicine*. 2024; 4(78): 39-46. //Морозова Н.С., Лях С.І., Коробкова І.В., т.ін. Бактеріальна стигмергія в проблемі інфекційних хвороб. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024; 4(78): 39-46. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539138>.

Вперше надійшла до редакції 07.05.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 628.162: 613.34.: 502.65+546.134

DOI:<https://zenodo.org/records/17219029>

ДЕЯКІ СУТТЄВІ ПИТАННЯ СУЧАСНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ

**Бабієнко В.В.¹, Валькевич Д.В.¹, Мокієнко А.В.², Шанигін А.В.¹,
Красікова Д.Р.¹**

¹Одеський національний медичний університет

²Національний університет «Острозька академія»

mokienkoav56@gmail.com

SOME ESSENTIAL ISSUES OF MODERN RURAL WATER SUPPLY

**Babienko V.V.¹, Valkevich D.V.¹, Mokienko A.V.², Shanyhin A.V.¹,
Krasikova D.R.¹**

¹Odessa National Medical University

²Ostroh Academy National University

mokienkoav56@gmail.com

Summary/Резюме

Relevance. Water is the basis of sustainable development and is indispensable for socio-economic progress, food and energy production, ecosystem health and the very survival of humanity. Currently, a quarter of the world's population, living in 17 countries, faces an extremely