

ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ ВИКЛИКАНІ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ: ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ

К.С. ПОЛОВ'ЯН, М.Д. ЧЕМИЧ

Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми

ключові слова:

гострі кишкові інфекції, умовно-патогенна мікрофлора, дисбактеріоз, інтерлейкіни, НЛА-система, пробіотики, нанотехнології

Роль умовно-патогенної мікрофлори в інфекційній патології постійно зростає. Щорічно в світі реєструється близько мільярду діарейних захворювань. При цьому більшість з них викликані умовно-патогенними мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae (Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, Serratia marcescens та інші). Інфекційні діарейні захворювання поряд з респіраторними відносяться до найбільш частих патологічних станів людини. Оскільки їх тривалість у більшості випадків складає близько 1-3 діб, населення переважно звертається до самолікування, внаслідок чого офіційні статистичні дані не відображають реальну захворюваність у повному обсязі [1].

З'явилися нові погляди на критерії постановки діагнозу ГКІ змішаної етіології. У нашій країні зростає зацікавленість до цієї проблеми, оскільки існують епідеміологічні та екологічні передумови для одночасного інфікування двома і більше збудниками [2].

Сучасна демографічна ситуація в світі характеризується ростом міграційних процесів, розвитком міжнародного туризму, що може спричинити більш високу захворюваність на ГКІ. При подорожуванні в тропічні та країни третього світу все більшого значення набувають ешеріхіози. Є думка, що розвиток діареї мандрівників може бути пов'язаний зі змінами в мікрофлорі та потраплянням до кишечнику циркулюючих саме в даних регіонах світу штамів мікроорганізмів [3]. Також генетично обумовлений підвищений синтез ІЛ-8 корелює з більш частим розвитком ешеріхіозів у мандрівників [4]. У США ешеріхіози, викликані ентерогеморагічними E. coli стали розглядатись як проблема державного рівня в системі охорони здоров'я населення. Энтерогеморагічні E. coli поряд з факторами адгезії та інвазії здатні продукувати токсини, що проявляють місцеву дію з розвитком геморагічного коліту, провокують цитолітичний синдром, тромбоцитопенію, токсичне враження нирок з розвитком гемолітико-уремічного синдрому. В Німеччині ГКІ, викликані ентерогеморагічними E. coli відносять до захворювань, які потребують обов'язкового включення до статистичної документації. На жаль, в Україні відсутня інформація щодо даної патології [5].

Еволюція збудників ГКІ в глобальній перспективі відбувається в одному суворо закономірному та незворотному напрямку від домінування високовірулентних до низьковірулентних збудників. Дана закономірність детермінується мінливими у процесі розвитку суспільства соціально-економічними та санітарно-гігієнічними умовами проживання, які впливають на механізм передавання збудників: від побутового, пізніше водного, до харчового передавання в сучасних умовах [6].

Однією з причин епідеміологічного неблагополуччя, пов'язаного з умовно-патогенними мікроорганізмами є їх висока екологічна пластичність. Існує висока адаптаційна здатність бактерій родини Enterobacteriaceae до різних температур. Перехід на сапрофітний механізм при зниженні температури до значень, які відповідають навколишньому середовищу, дозволяє виживати в ґрунті та створювати різноманітні взаємодії з біотою та рослинами. Синтез целюлази – ферменту, який розчиняє клітинну стінку рослинного організму, вказує на здатність цих бактерій проникати всередину рослини та колонізувати її тканини [7].

Патогенетичні механізми дії представників умовно-патогенної мікрофлори остаточно не з'ясовані, але звичайно, в розвитку патологічного процесу беруть участь фактори патогенності збудників, які мають токсичний вплив на макроорганізм та ендотоксинемія [8]. Ендотоксин має широкий спектр біологічної активності, якому притаманні активація лейкоцитів і макрофагів, системи комплементу, тромбоцитів і факторів згортання крові; стимуляція продукції ендогенного пірогену, інтерферону, інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин (ФНПа). Також він здатний активувати синтез білків гострої фази, мієлопоез; має вплив на поліклональну активацію В-клітин, індукцію розвитку провірусів. Має провідну участь у пригніченні тканинного дихання, розвитку ендотоксिनного шоку, спричиняючи гостру поліорганну недостатність [9].

Синдром інтоксикації поряд з дегідратаційним визначає перебіг і ступінь тяжкості ГКІ. В клінічній практиці для оцінки рівня інтоксикації застосовують клінічні та лабораторні методи дослідження. З лабораторних методів використовується клінічний аналіз крові з наступним розрахуванням індексів ендогенної інтоксикації; визначення концентрації сечовини, креатиніну. Дослідження вказують на можливість визначення лимонної кислоти, середніх молекул, загального білка, альбуміну, глюкози крові для більш точної оцінки інтоксикації при ГКІ в ранній термін хвороби. Перспективним є вивчення рівнів оцтової, пропіонової, масляної, коротко-ланцюгових жирних кислот в крові, так як в умовах масивного бактеріального росту відбувається збільшення концентрації даних речовин. Дані кислоти відображують порушення якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори, особливо зростання чисельності умовно-патогенних штамів. Найбільш значущим у цьому разі є переважання масляної кислоти, що пов'язують з ушкодженням товстої кишки, а ця кислота метаболізується здебільшого в колоноцитах. Встановлено, що масляна кислота при високих концентраціях потрапляє в системний кровотік і спричиняє токсичний вплив на різні органи та системи [10].

У патогенезі інфекційного процесу важливу роль відіграє активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке здебільшого відбувається в біологічних мембранах. При ГКІ, викликаних умовно-патогенними збудниками, визначають концентрацію малонового діальдегіду, яка є максимальною в період розпаду хвороби. Малоновий діальдегід як вторинний продукт ПОЛ сприяє розвитку цитолізу, збільшує проникність клітинних мембран, пригнічує поділ і регенерацію клітин [11].

Викликає інтерес дослідження показників функціональної активності тромбоцитів, як прояву тромбоземорагічного синдрому, при впливі бактеріальних ендотоксинів. Встановлено, що при інфекціях, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, відбуваються морфологічні зміни тромбоцитів: перехід клітин з дискоїдної форми в сфероїдальну, виникнення міжклітинних взаємодій з утворенням агрегатів. Ступінь даних перетворень залежить від дози ендотоксину [12].

Важливе значення при взаємодії макроорганізму з умовно-патогенними бактеріями надається TRL-рецепторам, які розпізнають ліпополісахариди клітинної стінки збудників. Дані рецептори експресуються на нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах, ендотелії, епітеліальних клітинах слизових оболонок. Взаємодія TLR-рецепторів з інфекційними чинниками спричиняє проведення трансмембранного сигналу з поверхні до ядра клітини та індукції ряду прозапальних та протизапальних цитокінів, експресії генів, важливих для прояву вродженого та адаптивного імунітету. Нещодавно з'явилися дані про розпізнання симбіотичних бактерій в нормальних умовах для підтримки гомеостазу клітин епітелію кишечника [13].

Встановлено, що індивідуальні відхилення в характері імунної відповіді на один й той самий антиген мають генетичну обумовленість. Сприйнятливість популяції або етнічної групи до інфекційного збудника завжди носить полігенний характер, обумовлена частотою наявності генів, продукти експресії яких здатні посилювати імунну відповідь. Частота таких генів є варіабельною, тому спостерігається багато перехідних варіантів між типовими та атипovими проявами захворювань. Генетично обумовлена стійкість до певних інфекційних

захворювань може містити в собі як стійкість при розмноженні збудника в організмі хазяїна, так і в латентному перебігу хвороби. Тому при вивченні причин ускладнених або хронічних процесів все більшого значення набувають особливості імунопатогенезу [14].

Універсальний тип імунної відповіді для всіх інфекцій відсутній. Важливими факторами є генетичні профілі системи HLA, здатність мікроорганізмів, які еволюційно співіснують з людиною, приховуватися від контролю імунної системи за рахунок формування механізмів пригнічення продукції цитокінів і зниження експресії молекул HLA в інфікованих клітинах. Гени, що детермінують синтез антигенів HLA, несуть інформацію про ступінь чутливості або резистентності індивіду до етіологічних факторів усіх видів патології, а самі антигени можуть виступати генетичними маркерами схильності до різних захворювань. Основними особливостями комплексу гістосумісності є його полігенність і поліморфізм – наявність кількох неалельних генів і присутність багатьох алельних форм одного гену. Введення для діагностики методу генотипування показало, що кількість HLA-алельних варіантів значно більша, ніж кількість антигенів, встановлених раніше за допомогою серологічного та клітинно-обумовленого методів типування [15].

Встановлення асоціації ГКІ з імуногенетичними маркерами почалось з вивчення антигенів системи АВО. Так, було помічено переважання серед хворих на ГКІ бактеріальної етіології осіб з групою крові А (II). Також найбільш висока імунореактивність у людей з групами крові А(II) і В (III) [16].

Виникнення ГКІ, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, має позитивний асоціативний зв'язок з HLA-17 і негативний з HLA-A2. Високий рівень утворення антитіл на флагелін сальмонел асоційований з HLA-B13, -B17, -B38, -B5, а низький – з HLA- B12 і -B7. Наявний прямий зв'язок між антигенами HLA-B8 і HLA-B12 та чутливістю до розвитку дисбактеріозу кишечника в осіб з різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що високий титр антитіл проти *E. coli* корелював з наявністю в фенотипі антигенів HLA-B8 [17].

Клініко-лабораторними даними підтверджено, що патогенез інфекційних захворювань може супроводжуватись розвитком автосенсибілізації. Виражений дисбактеріоз і ГКІ можуть провокувати синтез антитіл, які здатні перехресно реагувати з антигенами різних органів людини, спричиняючи розвиток автоімунних інфекційно-алергічних і ревматоїдних хвороб. Наприклад, ерсинії, сальмонели, шигели, клебсієли мають найбільш виражені артрогенні властивості, які здатні знижувати титр специфічної активності проти антигену HLA-B27. Таким чином, визначення такої специфічності може бути важливим прогностичним і діагностичним підґрунтям цілого ряду ревматоїдних і автоімунних захворювань в гострому періоді ГКІ, викликаних вищезазначеними збудниками [18].

У розвитку інфекційного захворювання ключову роль відіграють цитокіни як медіатори запалення та завершення даного процесу. Цитокіни – це імунорегуляторні пептиди, що продукуються клітинами імунної системи при дії антигенів. Вони є найбільш універсальною системою регуляції, яка здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті; є системою-організатором, яка формує та регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при проникненні патогену [19].

Цитокіни з властивостями медіаторів запалення стимулюють хемотаксичну, адгезивну, фагоцитарну, цитотоксичну активність, впливаючи на порушення мікроциркуляції, розвиток гіперемії, набряку, формування лейкоцитарного інфільтрату, некробіотичні реакції в ранні періоди запального процесу. В пізніші терміни під впливом цитокінів, які обмежують і завершують запалення, ушкоджені клітини фагоцитуються, наростають процеси регенерації, репарації, ангиогенезу, синтезу колагену та фіброзної тканини. Інтерлейкіни ініціюють та регулюють як деструктивні процеси, апоптоз, так і захисні регенеративно-відновлювальні зміни в тканинах шлунково-кишкового тракту та інших органів [20].

Відомо, що низький рівень прозапальних цитокінів в біологічних рідинах і тканинах, як правило, має кореляційний зв'язок із легким ступенем тяжкості, малою ймовірністю розвитку ускладнень. При ГКІ баланс між ефектами прозапальних (IL-1 β , ФНПа) та

протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) лежить в основі розвитку патологічного процесу, визначає ступінь тяжкості, завершення інфекційного процесу [21].

У сучасній літературі йдеться про перспективи оцінки цитокинового статусу в діагностиці захворювань. Раннє виявлення хворих з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, можливим затяжним, рецидивуючим або хронічним перебігом інфекції дозволяє лікарю своєчасно провести корекцію лікування. В ряді випадків дані дослідження допомагають у диференційній діагностиці інфекційних і неінфекційних захворювань; дають можливість передбачити нечутливість пацієнта до певних препаратів. Доцільним є моніторинг динаміки рівнів окремих цитокінів протягом лікування – це дозволяє своєчасно встановити наявність або відсутність позитивного клініко-лабораторного ефекту терапії [22].

Інфекційний процес розглядають як асоціативний симбіоз, коли макроорганізм з його нормальною мікрофлорою атакується асоціантами (патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми), з неоднозначними наслідками для симбіозу в цілому. Відомо, що при симбіотичній взаємодії змінюється персистентний потенціал популяцій, що впливає на розвиток, прояви інфекційного процесу [23]. Так, наприклад, для забезпечення власних енергетичних потреб *Bacteroides thetaiotaomicron* змінює експресію 71 гена епітелію тонкої кишки, впливаючи на вуглеводний і ліпідний обмін, диференціювання та дозрівання клітин кишкового епітелію, підвищуючи рівень резистентності колонізації. Разом з тим *Bacteroides thetaiotaomicron* – умовно-патогенний інфекційний агент, часто є причиною сепсису, перитоніту, ранової інфекції [24].

Загальний генофонд наявної в нашому організмі мікрофлори нараховує близько 400 тисяч генів, що на порядок більше розміру геному людини (35 тисяч функціонуючих генів). Настільки великий набір визначає її колосальну функціональну активність. Важлива роль у забезпеченні колонізаційної резистентності, неспецифічній стимуляції імунокомпетентних клітин і тканин, синтезі лізоциму, ряду антибіотикоподібних речовин, у підтримці нормального рівня прозапальних та протизапальних цитокінів, у синтезі коротколанцюгових жирних кислот. Є дані, що свідчать про участь кишкової мікрофлори у патогенезі системних захворювань сполучної тканини, ліпідному обміні [25].

Останні наукові роботи свідчать про роль представників нормальної мікрофлори в гомеостазі макроорганізму, потребу в визначенні особливостей видового складу, факторів персистенції біфідобактерій кишкової мікрофлори людини в нормі та при дисбактеріозах. Виявлена взаємодія біфідобактерій з деякими ланками гуморального та клітинного імунітету. Встановлено, що екзометаболіти біфідобактерій сприяють зниженню антилізосомної активності сальмонел, у той час як представники умовно-патогенної мікрофлори мають переважно стимулювальний ефект. Це можна розглядати як один з факторів, які сприяють підвищенню чутливості патогенної мікрофлори до природної резистентності макроорганізму, елімінації збудників, зменшенню вірогідності виникнення небажаних наслідків після перенесеної інфекції [26].

Вперше виявлена антилактоферина активність біфідобактерій у поєднанні з антилізоцимною може визначати їх одночасну персистенцію з умовно-патогенними мікроорганізмами. Найбільша розповсюдженість антилактоферинової активності спостерігається у штамів *B. bifidum* і *B. longum*, менша у *B. adolescentis*. Однією з можливих причин зв'язування лактоферина бактеріями є вилучення з нього необхідних для життєдіяльності іонів заліза, що може пояснити стимулювальний вплив лактоферина на ріст біфідобактерій. Біфідобактерії проявляють пряму антимікробну активність продукуючи коротколанцюгові жирні кислоти, що змінюють у кислий бік рН пристінкового середовища та пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів [27].

Лактобацили проявляють високу дисмутагенну активність у відношенні піролізатних мутагенів триптофану, які утворюються при термічній обробці багатих на білки продуктів [28]. Також лактобацили продукують молочну кислоту, перекис водню, лізоцим і антибіотикоподібні речовини, які мають унікальний за бактеріостатичним ефектом вплив на умовно-патогенні бактерії – викликають дезорганізуючі зміни структури збудників [29].

Сьогодні склалася ситуація, коли практично будь-яка людина незалежно від власних бажань вимушено споживає ту чи іншу кількість антибактеріальних субстанцій. Так, наприклад, за даними американських дослідників, до 45 % з 2,5 млн. кг антибіотиків, що споживалися в 80-ті роки щорічно в США, використовувалося в тваринництві. Аналізи проб води у великих містах Північної Америки виявили вміст у ній 56 фармацевтичних продуктів, у тому числі антибіотиків, гормонів, інших субстанцій, виготовлених людиною [30].

У результаті широкого застосування антибактерійних препаратів різними клініцистами відбувається пригнічення нормальної мікрофлори, розмноження сапрофітних бактерій з високою стійкістю до лікарських засобів, що набувають патогенних властивостей [31]. Виявлені добові біоритми антибіотикочутливості мікроорганізмів вказують на перспективу біоритмологічного підходу в лікуванні ГКІ, з'ясування механізмів адаптації збудників до умов навколишнього середовища, медичних препаратів для створення стратегії боротьби з резистентними штамми. Є дані, що протягом доби грамнегативна мікрофлора більш резистентна до дії антибактерійних засобів, ніж грампозитивна [32].

При призначенні антибактерійних препаратів йде формування асоціативних форм дисбактеріозу, які відрізняються від мономікробних значною агресивністю, грубими структурними змінами слизових оболонок травного тракту. Глибина дисбіотичних змін прямо корелює з тяжкістю захворювання на ГКІ. Це може бути пов'язаним з масивністю інвазії патогенів, десквамацією пошкодженого епітелію, рівнем збільшення популяційного рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, наявністю фонових захворювань шлунково-кишкового тракту. Доведено, що використання антибактерійних препаратів при ГКІ, викликаних умовно-патогенними та патогенними збудниками, негативно впливає на перебіг хвороби, затягує регрес інтоксикаційного, діарейного, больового синдромів, збільшує тривалість перебування хворого в стаціонарі. Спосіб призначення антибіотика особливої ролі не відіграє. При прийомі всередину крім впливу на мікроорганізми відбувається місцева дія безпосередньо на слизову оболонку кишківника. При парентеральному введенні антибіотики впливають на мікробіоценоз кишечника, виділяючись із слиною, жовчу, секретами тонкої і товстої кишок [33].

Постає необхідність застосування нових схем для лікування ГКІ на фоні існуючих дисбіотичних змін у кишечнику. В якості альтернативи антибактерійним препаратам пропонуються біологічні бактеріальні препарати та ентеросорбенти [34].

Ентеросорбція – метод активної детоксикації, базується на зв'язуванні ендогенних та екзогенних речовин та субстанцій, надмолекулярних структур, фіксації на своїй поверхні збудників бактеріального та вірусного походження в просвіті шлунково-кишкового тракту та виведенню їх назовні, таким чином вилучаючи їх з патологічного процесу. До того ж, ентеросорбенти практично не змінюють склад нормальної кишкової мікрофлори. Найбільш ефективним є пероральний шлях використання ентеросорбенту, коли процес сорбції розпочинається практично в шлунку та завершується в товстій кишці. Сорбцією ендогенних токсинів, які виділяються в хімус із жовчю, секретом слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози досягається зниження метаболічного навантаження на функціональну систему детоксикації, корегуються процеси обміну, імунного статусу внутрішнього середовища [35].

Ліквідація дисбалансу біологічно активних речовин обумовлена сорбцією автоалергенів, гістаміну, нейропептидів, серотоніну, простагландинів. Подразнювальна дія ентеросорбентів на рецепторні ділянки кишечника стимулює моторику. Сорбція бактеріальних токсинів, факторів патогенності бактерій і власне мікроорганізмів з просвіту кишечника, зв'язування кишкових газів сприяє відновленню проникливості слизової оболонки кишки для представників нормальної мікрофлори, продуктів їх обміну, ліквідації метеоризму та покращення кровотоку в кишкочній стінці. Доведена ефективність ентеросорбентів у комплексному лікуванні ГКІ різної етіології за рахунок зниження концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові [36].

Комбіновані синбіотики можуть включатись в метаболічні процеси різних органів і систем, беруть участь у регуляції функціонування біоплівки на слизових оболонках, впливають на параметри місцевого імунітету, мають антагоністичну дію у відношенні патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Є дані про посилення неімунного захисту: зміцнення з'єднань між клітинами епітелію, посилення секреції слизу, моторики, продукції метаболітів (аргініну, глютаміну та жирних кислот з коротким ланцюгом), які також виконують захисні функції.

Існує ряд недоліків даних препаратів, які обмежують їх ефективність: специфічно обмежена антагоністична активність використовуваних у виробництві штамів; залежність від кількості життєздатних мікробних клітин, які містяться в препараті; нестандартність відносної частки мікроорганізмів препарату в між мікробних взаємодіях; залежність ефекту від адгезивної спроможності компонентів препарату; складність контролю належних умов транспортування та зберігання синбіотиків [37].

У експериментах введення пробіотиків змінювало склад мікрофлори кишечника на короткий час, але первинний склад незабаром відновлювався. Це пояснюється швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище. Легше піддається зміні мікрофлора в дітей на етапі неонатальної колонізації, в яких склад мікрофлори простіший, ніж у дорослих. Також недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції під впливом кислотного (в шлунку), жовчного (в дванадцятипалій кишці), ферментативного бар'єрів (усі відділи тонкої кишки). Слід мати на увазі, що застосування бактерійних засобів часто не призводить до очікуваного ефекту через відсутність достатнього місця на стінці кишечника, яке зайняте патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою. Відтак мікроорганізми пробіотика не досягають колонізаційної переваги, не здатні досягти ефективної адгезії [38].

Постає питання безпеки пробіотиків, яким властива антибіотикорезистентність. У природних умовах існує три рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійний, плазмідний та генний. Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки в разі горизонтального перенесення мобільного генетичного елемента (плазмід чи транспозона). В такому випадку, можлива передача гену антибіотикорезистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [39].

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати в якості пробіотиків, є тривалим і складним процесом. Склад пробіотика має бути ефективним і безпечним; необхідно звертати увагу на можливість розвитку ятрогенної інфекції в осіб з імунодефіцитними станами. Останні розробки присвячені вивченню мікроорганізмів, які володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Можуть бути запропоновані фітопрепарати в комплексному лікуванні ГКІ, так як дані середники мають властивості антиоксидантів, антигіпоксантів; зменшують явища запалення в кишечнику, сприяють репаративним процесам у слизовій оболонці [40].

У сучасному світі наномедицина займає особливе місце серед напрямків науково-практичної діяльності людини. Суттєвий внесок у методи досліджень з нанотехнологій і наномедицини внесли швейцарські вчені з Цюріхської дослідної лабораторії ІВМ Герд Біннінг і Генріх Рорер, які в 1981 р. сконструювали принципово новий скануючий тунельний мікроскоп (Нобелівська премія за 1986 р.), що дозволив проводити дослідження з вивчення структури та фізичних властивостей різних розмірів наночастинок органічних і неорганічних сполук [41].

При проведенні досліджень у нанометровому діапазоні змінюються фізико-хімічні властивості речовин: набувають більш високу активність, проникаючу здатність через мембрани клітин, що може нести в собі ризик виникнення токсичних ефектів [42].

На сьогодні значний теоретичний і практичний інтерес викликають наукові розробки щодо встановлення біофізичних механізмів дії наночастинок на функції органів і систем

організму, різних клітин, їх мембран, мітохондрій, рибосом, ферментів, генетичний матеріал. При розробці нових наномедикаментів пропонуються нанофармакологія та нанотоксикологія в якості практичної та теоретичної основи [43].

Розробки з нанотехнологій вчених світу пропонують методи впливу на уражені органи і системи органів без негативної дії на інші, що може значно підвищити якість лікування [44].

Нанотехнології пропонують в якості препарату з антибактерійними, противірусними, імуностимулювальними властивостями автохелат срібла з розмірами наночастинок 25 нм. Такі розміри дозволяють займати велику площу, що призводить до збільшення контакту срібла зі збудниками інфекційних захворювань, значно покращуючи його бактерицидну дію.

Для пояснення бактерицидної дії срібла визнають абсорбційну теорію, при якій даний елемент поглинається бактерійними протопластами, руйнує мембрану мікроорганізму, яка складається з пептидогліканів (таку будову мають бактерії та позаклітинні віруси) і зв'язує тіамін і гуанін ДНК, що призводить до загибелі збудника. Отже, дія срібла є специфічною не за типом збудника, а за типом хімічно стійкої клітинної стінки [45].

Таким чином, використання срібла у вигляді наночастинок дозволяє у сотні разів знизити концентрацію розчинів; може бути безпечним при зовнішньому та внутрішньому застосуванні. Встановлено, що особи, які мають ознаки спадкової або набутої аргрії рідше хворіють на інфекційні захворювання [46].

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 4–9.
2. До проблеми дисбактеріозу в практиці інфекціоніста: праці наук.-практ. конф., 21-22 трав. 2009 р., Тернопіль. – Т.: Асоц. інф. України, 2009. – С. 127–129.
3. А.А. Еровиченков. Диарея путешественников / А.А. Еровиченков // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7, № 1. – С. 54–58.
4. House H.R. Travel-related infectious / H.R. House, J.P. Ehlers // Emerg. Med. Clin. N. Am. – 2008. – № 26. – P. 499–516.
5. Probiotics affect virulence-related gene expression in *Escherichia coli* O157:H7 / M.J. Medellin-Peca, H. Wang, R. Johnson [et al.] // Appl. Environ Microbiol. – 2007. – V. 73, № 13. – P. 4259–4267.
6. Бондаренко В.М. Идеи И.И. Мечникова и современная микробиология кишечника человека / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // Журнал микробиологии. – 2008. – № 5. – С. 23–29.
7. Возможности адаптации условно-патогенных энтеробактерий к различным температурам / Ю.А. Маркова, Л.А. Беловежец, И.Ю. Баров [и др.] // Журнал микробиологии. – 2009. – № 2. – С. 15–18.
8. High macrophage migration inhibitory factor levels in disseminated intravascular coagulation patients with the systemic inflammation / S. Gando, A. Sawamura, M. Hayakawa [et al.] // Inflammation. – 2007. – V. 30 (3-4). – P.118–124.
9. Влияние энтеротоксина *Enterobacter* на клеточное звено иммунитета / А.А. Ахтариева, И.И. Долгушин, З.Г. Габидуллин [и др.] // Журнал микробиологии. – 2008. – № 3. – С. 96–98.
10. Федотова Н.Н. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот в оценке интоксикации при сальмонеллезе и кишечных инфекциях несальмонеллезной этиологии / Н.Н. Федотова, В.Ф. Баликин, Э.С. Акайзин // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6, № 4. – С. 37–40.
11. Ackermann V. Self-destructive cooperation mediated by phenotypic noise / V. Ackermann, B. Stecher, N.E. Freed // Nature. – 2008. – V. 454. – P. 987–990.

12. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малев, А.М. Полякова, О.С. Астрина [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 11–15.
13. Longitudinal course and clinical significance of TGF- β 1, sL- and sE-selectins and sICAM-1 levels during severe acute stress in children / G. Briassoulis, I. Papassotiriou, M. Mavrikiou [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2007. – V. 40 (5-6). – P. 299–304.
14. Григорович М.С. Антигены главного комплекса гистосовместимости и острые кишечные инфекции / М.С. Григорович, Г.А. Зайцева // *Инфекционные болезни*. – 2009. – Т.7, № 2. – С. 60–65.
15. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis / C. Finnerty, D. Herndon, D. Chinkes [et al.] // *Shock*. – 2007. – V. 27 (1). – P. 4–9.
16. Изменения профиля некоторых цитокинов при различных вариантах течения острых кишечных инфекций / Н.М. Гюлазян, О.Ф. Белая, В.А. Малов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2008. – № 2. – С. 40–43.
17. Pelling A.E. An historical perspective on cell mechanics / A.E. Pelling, M.A. Horton // *Pflugers Arch.* – 2008. – № 456 (1). – P. 3–12.
18. Schlieker Ch. Prevention and reservation of protein aggregation by molecular chaperones in E. coli cytosol: implications for their applicability in biotechnology / Ch. Schlieker, B. Bukau, A. Mogk // *Bacteriol.* – 2007. – V. 94. – P. 13–24.
19. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // *Инфекционные болезни*. – 2008. – Т.6, № 3. – С. 70–76.
20. Жаркова Т.С. Значення прозапальних цитокінів при шигельозі у дітей / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2008. – № 4. – С.96–98.
21. Sergerie Y. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β play a critical role in the resistance against lethal Herpes simplex encephalitis / Y. Sergerie, S. Rivest, G. Boivin // *Jour. of Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196. – P. 853–860.
22. Variation and significance of serum and stool IL-18 and IFN- γ levels in children with rotavirus enteritis / Y. Gao, Y. Jin, Y. Liu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Le Za Zhi*. – 2006. – V. 8 (4). – P. 304–306.
23. Взаимодействие возбудителя с ассоциативными бактериями при сальмонеллезной инфекции / О.В. Бухарин, А.В. Валышев, Е.В. Иванова [и др.] // *Журнал микробиологии*. – 2008. – № 3. – С. 3–6.
24. Козько В.М. Мікробіоценотичні аспекти гострих кишкових інфекцій / В.М. Козько, А.В. Бондаренко // *Інфекційні хвороби*. – 2007. – № 2. – С. 5–15.
25. Рикало Н.А. Сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій у дітей на тлі дисбіотичних порушень кишечника / Н.А. Рикало // *Сучасні інфекції*. – 2006. – № 1–2. – С. 65–69.
26. Aarestrub F. Antimicrobial resistance in bacteria animal origin / F. Aarestrub, H.K. Wegener // *Washington DC: American Society for Microbiology*. – 2007. – P. 1–10.
27. Видовая характеристика и факторы персистенции бифидофлоры кишечника в норме и при дисбиозах / Е.В. Иванова, Н.Б. Перунова, А.В. Валышев [и др.] // *Журнал микробиологии*. – 2009. – № 2. – С. 89–93.
28. Влияние метаболитов *Lactobacillus fermentum* на ультраструктуру патогенных эшерихий / Н.А. Шабанова, В.В. Гостева, Н.В. Клицунова [и др.] // *Журнал микробиологии*. – 2009. – № 2. – С. 3–6.
29. Antiinflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells / M.-T. Tien, S.E. Girardin, B. Regnault [et al.] // *Immunol.* – 2006. – V. 176. – P. 1228–1237.
30. Donn J. Tests of Philadelphia's drinking water reveal the presence of 56 pharmaceuticals or byproducts / J. Donn // *Assotiated Press*. – 2008. – March 11.

31. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31–37.
32. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О.В. Бухарин, Н.Б. Перунова, С.Б. Фадеев [и др.] // Журнал микробиологии. – 2008. – № 5. – С. 35–38.
33. Копча В.С. Антибіотик-асоційований дисбактеріоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 87–96.
34. Захлебаєва В.В. Ентеросорбенти та пробіотики у лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами / В.В. Захлебаєва, М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 48–50.
35. Хышиктуев Б.С. Клинико-биохимическая эффективность применения цеолитсодержащего сорбента при острых кишечных инфекциях / Б.С. Хышиктуев, А.А. Урбазаева, Э.Н. Калинина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 42–44.
36. Сухов Ю.А. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях и кори / Ю.А. Сухов, В.В. Гребеш, А.П. Голуб // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 107–111.
37. Досвід використання ентеролу у хворих на гострі кишкові інфекції вірусно-бактеріальної етіології і хронічні захворювання травного каналу, асоційовані з дисбіозом кишечника: праці наук.-практ. конф., 21-22 трав. 2009 р., Тернопіль. – Т.: Асоц. інф. України, 2009. – С. 115–117.
38. Выбор пробиотика для рациональной терапии клебсиеллезной инфекции у детей / Н.В. Гончар, Л.В. Березина, О.В. Тихомирова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2009. – № 2. – С. 85–89.
39. Копча В.С. Антибіотикорезистентність пробіотиків: роздуми і факти / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 76–81.
40. Мотич О.П. Клінічна ефективність фітопрепаратів у комплексному лікуванні дітей з гострими кишковими інфекціями / О.П. Мотич // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 47–49.
41. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation / A.T. Gordon, G.E. Lutz, M.L. Boninger [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – № 86 (3). – P. 225–241.
42. Ecotoxicity of engineering nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing / A. Baun, N.B. Hartmann, K. Grieger [et al.] // Ecotoxicology. – 2008. – № 17 (5). – P. 387–395.
43. Igarashi E. Factors affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines / E. Igarashi // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2008. – № 229 (1). – P. 121–134.
44. Nanotechnology and aptamers: applications in drug delivery / E. Levy-Nissenbaum, A.F. Radovic-Moreno, A.Z. Wang [et al.] // Trends Biotechnol. – 2008. – № 26 (8). – P. 442–449.
45. Farah A.A. Chemically stable silver nanoparticle-crosslinked polymer microspheres / A.A. Farah, R.A. Alzarev-Puebla, H. Fenniri // Colloid Interface Science. – 2008. – № 319 (2). – P. 572–576.
46. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику / Л.Г. Розенфельд, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман [та ін.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 5 (67). – С. 63–68.

УДК 616.34-008.314.4-036.1-06:579.842.1/.2
Е.С. Половян, Н.Д. Чемич

**ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ВЫЗВАННЫЕ УСЛОВНО-
ПАТОГЕННЫМИ
МИКРООРГАНИЗМАМИ:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В статье показаны микробиологические особенности этиологических возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) в современных условиях. Сформулированы проблемы изучения иммунологических связей при ОКИ для прогнозирования течения инфекционного процесса, предупреждения возможных неблагоприятных последствий. Показаны результаты последних научных достижений, касающихся эффективности использования синбиотиков в качестве этиотропной терапии при ОКИ. Предлагаются перспективы внедрения нанотехнологий в лечебный процесс для элиминации возбудителей и нормализации кишечной микрофлоры.

UDC: 616.34-008.314.4-036.1-06:579.842.1/.2
K.S. Polovyan, N.D. Chemych

**ACUTE INTESTINAL INFECTIONS
CAUSED BY CONVENTIONAL-
PATHOGENIC EXITERS: PROSPECTS OF
RESEARCHES**

In this article the microbiological features of etiologic factors of acute intestinal infections are lighted up in modern terms. Formulated problems of study of immunological connections at acute intestinal infections for prognostication of motion of infectious process, warning of possible negative consequences. Rotined results of last scientific researches in relation to efficiency of the use of synbiotics in quality etiotropic therapy at acute intestinal infections. The prospects of introduction of nanotechnologies are offered in a medical process for elimination of exciters and normalization of intestinal microflora.