

УДК 616.134-008.314.4-036

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор; **Божик Л.Я.**, к.вет.н., асистент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*

РОЛЬ УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ КИШЕЧНИКА

У статті показані мікробіологічні особливості етіологічних збудників гострих кишкових інфекцій у сучасних умовах. Сформовано проблеми вивчення імунологічних зв'язків при кишкових інфекціях для прогнозування перебігу інфекційного процесу, запобігання можливості негативних наслідків. Представлено результати останніх наукових досягнень, стосовно ефективності використання санбіотиків в якості етіотропної терапії при кишкових інфекціях. Пропонуються перспективи впровадження нанотехнологій в лікувальний процес для елімінації збудників і нормалізації кишкової мікрофлори.

Ключові слова: *умовно-патогенна мікрофлора, інфекційна патологія кишкового тракту, ентеросорбенти, нанотехнології*

Інфекційний процес розглядається як асоціативний симбіоз, коли макроорганізм з його нормальною мікрофлорою атакується асоціантами (патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми) з неоднозначними наслідками для симбіозу в цілому. Встановлено, що при симбіотичній взаємодії в кишково-слизовій оболонці макроорганізму змінюється персистентний потенціал популяцій, що впливає на розвиток, прояви інфекційного процесу [3, 4].

Загальний генофонд наявної в організмі тварин і людини мікрофлори нараховує величезну кількість генів, які характеризуються функціональною активністю. Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у забезпеченні колонізаційної резистентності, неспецифічної стимуляції імунокомпетентних клітин і тканин; синтезі бактеріцидних речовин (лізоциму, ряду антибіотикоподібних речовин); підтримці нормального рівня прозапальних і протизапальних цитокінів; синтезі коротколанцюгових жирних кислот та патогенезі системних захворювань окремих тканин [26].

Протягом останніх років встановлено, що в розвитку інфекційних захворювань ключову роль відіграють цитокіни як медіатори запалення. Цитокіни – це імуномодуляторні пептиди, які продукуються імунокомпетентними клітинами за дії специфічних антигенів і є найбільш універсальною системою імунорегуляції всього комплексу патофізіологічних взаємодій при проникненні патогена [15].

Цитокіни з властивостями медіаторів запалення стимулюють хемотаксичну, адгезивну та фагоцитарну активність, впливають на порушення мікроциркуляції, розвиток гіперемії, набряку, формування лейкоцитарного

інфільтрату, некробіотичної реакції на ранніх стадіях запального процесу. На більш пізніх етапах під впливом цитокінів, які обмежують і завершують запалення, ушкодженні клітини фагоцитуються, при цьому активуються процеси регенерації, репарації, синтезу колагену та фіброзної тканини. Інтерлейкіни ініціюють та регулюють як деструктивні процеси, апоптоз, так і захисні регенеративно-відновлювані зміни в тканинах та різних органах [14].

Встановлено, що низький рівень прозапальних цитокінів у біологічних тканинах має прямий зв'язок з легким за ступенем тяжкості і незначною ймовірністю розвитку ускладнень. Баланс між ефектами прозапальних і протизапальних цикінів лежить в основі розвитку патологічного процесу [5]. Останнім часом зростає перспектива оцінки цитокінового статусу в діагностиці різних інфекційних захворювань. Раннє виявлення хворих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ускладнень з можливим тривалим рецидивуючим або хронічним перебігом інфекції, дозволяє своєчасно провести корекцію лікування. В багатьох випадках, дані дослідження допомагають у диференціальній діагностиці інфекційних і неінфекційних захворювань. Перспективним залишається моніторинг динаміки рівня окремих цитокінів протягом лікування, що дозволяє своєчасно встановити наявність або відсутність позитивного ефекту терапії [7].

При призначенні антибактерійних препаратів відбувається формування асоціативних форм дисбактеріозу, які відрізняються значними структурними змінами слизових оболонок шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що використання антибактеріальних препаратів при кишкових інфекціях викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, ускладнює перебіг хвороби, продовжуючи регрес інтоксикаційного, діарейного синдромів і зменшує терапевтичну ефективність.

Спосіб застосування антибактеріальних препаратів особливої ролі не відіграє. При прийомі *per os*, крім впливу на мікроорганізми відбувається місцева дія безпосередньо на слизову оболонку кишечника. При парентеральному введенні препарати впливають на мікробіоценоз кишечника, виділяючись із слиною, жовчю, секретами тонких і товстих кишок [20].

За даними [16] альтернативною антибактеріальним препаратам можуть бути біологічні активні інгібітори та ентеросорбенти.

Ентеросорбція – спосіб активної детоксикації, який базується на зв'язуванні екзогенних та ендогенних токсинів і інших шкідливих речовин, зокрема збудників бактеріального та вірусного походження, які містяться в шлунково-кишковому тракті та виведення їх на зовні, таким чином вилучаючи їх з патологічного процесу. При цьому ентеросорбенти практично не змінюють склад нормальної мікрофлори кишечника. Показано, що пероральний шлях введення ентеросорбентів є найбільш ефективним. Процес сорбції розпочинається практично в шлунку і завершується в товстому кишечнику. Сорбцією ендогенних токсинів, які виділяються в хімуз із жовчю, секретами слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, досягається зниження метаболічного навантаження на функціональну систему

детоксикації. При цьому корегуються процеси обміну, імунний та антиоксидантний стан організму [28]. Сорбція бактеріальних токсинів з просвіту кишечника та зв'язування кишкових газів, сприяє відновленню проникності слизової оболонки кишки для представників нормальної мікрофлори, продуктів їх обміну, ліквідації метеоризму та покращення кровотоку в кишкової стінці. Доведена ефективність ентеросорбентів у комплексному лікуванні гострих кишкових інфекцій різної етіології за рахунок зниження концентрації протизапальних цитокінів в сироватці крові [28].

Останнім часом показано, що комбіновані синбіотики можуть включатися у метаболічні процеси різних органів і систем; брати участь у регуляції функціональних біоплівки на слизових оболонках; впливати на параметри місцевої ланки імунітету; проявляти антагоністичну дію по відношенні до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Є дані, про посилення активності неімунного захисту: зміцнення з'єднань між клітинами епітелію, посиленням секреції слизу тощо. Одночасно виявлено ряд недоліків даних препаратів, які обмежують їх ефективність: специфічно обмежена антагоністична активність використовуваних у виробництві штамів, залежність від кількості життєздатних клітин, які містяться в препараті, нестандартність відносно частки мікроорганізмів препарату в міжмікробних взаємодіях, залежність ефекту від адгезивної спрямованості компонентів препарату, складність контролю належних умов транспортування та зберігання синбіотиків [12].

Експериментально, введення пробіотиків, змінювало склад мікрофлори кишечника на певний час, але первинний склад незабаром відновлювався. Це пояснюється швидкою елімінацією штамів, що вводиться в агресивне середовище. Недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції за впливу кислотної (в шлунку), жовчної (в дванадцятипалій кишці). Слід мати на увазі, що застосування бактеріальних засобів часто не призводить до очікуваного ефекту через відсутність достатнього місця на стінці кишечника, яке зайняте патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою, тому мікроорганізми пробіотика не досягають колонізаційної переваги і не можуть досягнути ефективної адгезії [8].

Часто виникає питання безпеки пробіотиків, яким властива антибіотикорезистентність. Слід відзначити, що у природних умовах існує 3 рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійний, плазмідний і генний. Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності досить висока лише у разі горизонтального перенесення мобільного генетичного компоненту (плазмиди чи транспозона). В такому випадку, можлива передача гену антибіотикорезистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини чи тварин як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [19-21].

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати у складі пробіотиків, є досить тривалим і складним процесом. Склад пробіотика

має бути ефективним і безпечним. Основну увагу слід звертати на недопущення можливості розвитку ятрогенної інфекції в організмі з імунодефіцитним станом.

Останнім часом присвячено значну увагу вивченню мікроорганізмів, які володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Часто пропонуються фітопрепарати у комплексному лікуванні кишкових інфекцій, оскільки вони мають властивості антиоксидантів, антигіпоксантів, знижують запальні явища кишечника, сприяють репаративним процесам у слизових оболонках [24].

На завершення слід відзначити, що в сучасному світі особливе місце серед напрямків науково-практичної діяльності людини займає наномедицина [29]. Значний внесок у методи досліджень з наномедицини та нанотехнологій внесли швейцарські дослідники Г. Біннінг і Г. Рорер, які у 1981 році сконструювали принципово новий скануючий тунельний мікроскоп, за що в 1986 році отримали Нобелівську премію, який дозволив проводити дослідження з визначення морфологічних властивостей різних розмірів наночастинок органічних і неорганічних сполук [31].

Дослідження у нанометровому діапазоні дозволяють виявити суттєві зміни фізико-хімічних властивостей речовин: рівень активності, проникаючої здатності через мембрани клітин, що може нести в собі ризик виникнення токсичних ефектів [30].

Сьогодні значну актуальність в теоретичному і практичному плані мають розробки щодо встановлення біофізичних механізмів дії наночастинок на функції органів і систем організму, різних клітин, їх мембран, мітохондрій, рибосом, ферментів і генетичний матеріал. При розробці нових наномедикаментів пропонується нанофармакологія та нанотоксикологія як наукова та практична основа нових спеціальностей [29, 31].

Розробки з нанотехнологій вчених світу пропонують методи впливу на уражені органи і системи органів без негативної дії на інші, що може значно покращити якість терапії та профілактики захворювань різної етіології [33].

Нанотехнології, пропонують до складу препарату з антибактеріальними, антивірусними, антитоксичними, імуностимулюючими властивостями автохелат срібла з розмірами наночастинок 25 нм. Такі розміри дозволять займати велику площу, що призведе до збільшення контакту срібла зі збудником інфекції та значно покращити його бактерицидну дію.

Для пояснення бактерицидної дії срібла визнають абсорбційну теорію, при якій даний елемент поглинається бактеріальними препаратами, руйнує мембрану мікроорганізму, яка складається з пептидогліканів (таку будову мають бактерії та позаклітинні віруси) і зв'язують тіамін і гуанін ДНК, що призводить до загибелі збудника. Отже, дія срібла є специфічною не за типом збудника, а за типом хімічно стійкої клітинної мембрани [32].

Таким чином, використання срібла у вигляді наночастинок дозволяє у сотні разів знизити концентрацію розчинів: може бути безпечним при зовнішньому та внутрішньому застосуванні. Встановлено, що люди, які мають

ознаки спадкової або набутої аргірії, рідше хворіють на інфекційні захворювання [27].

Література

1. Ахтариєва А.А. Влияние энтеротоксина *Enterobacter* на клеточное звено иммунитета / А.А. Ахтариєва, Э.Г. Габидуллин // ЖМЭИ. – 2008. - №3. – С. 96-98.
2. Бондаренко В.М. Идеи Мечникова и современная микробиология кишечника / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // ЖМЭИ. – 2008. - №5. – С. 23-29.
3. Бухарин О.В. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О.В. Бухарин, Н.Б. Перунова, С.Б. Фадеев // ЖМЭИ. – 2008. - №5. – С. 35-38.
4. Бухарин О.В. Взаимодействие возбудителя с ассоциированными бактериями при сальмонеллезной инфекции // О.В. Бухарин, А.В. Вальниев // ЖМЭИ. – 2008. - №3. – С. 3-6.
5. Виноград Н.О. Синдром ураження шлунково-кишкового тракту при природно-опосередкованих інфекціях / Н.О. Виноград, А.П. Козак, Т.В. Буркало // Сучасні інфекції. – 2008. - №3. – С. 49-54.
6. Возианова Ж.И. Инфекционные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Киев, «Здоров'я». – 2008. – Т.1. – 96с.
7. Возианова Ж.И. Диарейные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. - № 3. – С. 4-9.
8. Гончар Н.В. Выбор пробиотика для рациональной терапии клебсиеллезной инфекции у детей / Н.В. Гончар, А.В. Березина, О.В. Тихомирова // ЖМЭИ. – 2009. - №2. – С. 85-89.
9. 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.
10. Гюлазян Н.М. Изменения профиля некоторых цитокинов при различных вариантах острых кишечных инфекций / Н.М. Гюлазян // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - № 2 С. 40-43.
11. До проблеми дисбактеріозу в практиці інфекціоніста: праці науково-практичної конференції 21-22 травня 2009р. Тернопіль. – Асом. інф. України. – 2009. – С. 127-129.
12. Досвід використання ентеролу у хворих на гострі кишкові інфекції вірусно-бактеріальної етіології. Там же С. 115-117.
13. Еровиченков А.А. Диарея путешественников / А.А. Еровиченков // Инфекц. болезни. – 2009. – Т.7, № 1. – С. 54-56.
14. Жаркова Т.С. Значення протизапальних цитокінів при шигельозі у дітей / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. - № 4. – С. 96-98.
15. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // Инф. болезни. – 2008. – Т. 6. - № 3. – С. 70-76.

16. Захлабаева В.В. Энтеросорбенты та пробіотики у лікуванні гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами / В.В. Захлабаева, М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна // Сучасні інфекції. – 2008. - № 4 – С. 48-50.
17. Иванова Е.В. Видовая характеристика и факторы персистенции бифидофлоры кишечника в норме и при дисбиозах / Е.В. Иванова, Н.Б. Перунова // ЖМЭИ. – 2009. - №2. – С. 89-93.
18. Козько В.М. Мікробіоценотичні аспекти гострих кишкових інфекцій / В.М. Козько, А.В. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 2. – С 40-43.
19. Копча В.С. Антибіотико-асоціативний дисбактеріоз кишечника: загальна характеристика та можливості сучасного консервативного лікування / В.С Копча // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 3. – С. 87-96.
20. Копча В.С. Антибіотико резистентність пробіотиків: роздуми і факти / В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. - № 1. – С. 76-81.
21. Копча В.С. Корекція мікро біоценозу при лікуванні гострих кишкових захворювань / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. - № 2. – С. 31-37.
22. Магеррамова Н.Т. Этиологическая структура и биологические свойства возбудителей гнойно-септических заболеваний / Н.Т. Магеррамова // Междунар. мед. журнал. – 2011. - № 1. – С. 114-116.
23. Маркова Ю.А. Возможности адаптации условно-патогенных энтеробактерий к различным температурам / Ю.А. Маркова, А.А. Беловежец // ЖМЭИ. – 2009. - №2. – С. 15-18.
24. Мотич О.П. Клінічна ефективність фітопрепаратів у комплексному лікуванні дітей гострими кишковими інфекціями / О.П. Мотич // Інфекційні хвороби. – 2008. - № 4. – С. 47-49.
25. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень / К.С Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. - № 2. – С. 91-99.
26. Рикало Н.А. Сучасні підходи лікування гострих кишкових інфекцій у дітей на тлі дисбіотичних порушень кишечника / Н.А. Рикало // Сучасні інфекції. – 2006. - № 1-2. – С. 66-69.
27. Розенфельд Л.Г. Нанотехнології, наномодуляції: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику / Л.Г. Розельфельд, В.Ф. Москаленко, І.С. Сукман // Укр. мед. часопис. – 2008. - № 5(67). – С. 63-68.
28. Сухов Ю.А. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечных инфекциях / Ю.А. Сухов, В.В. Гребеш, А.П. Голуб // Сучасні інфекції. – 2008. - № 3. – С.107-111.
29. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біох. журнал. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 122-129.
30. Baun A. Ecotoxicity of engineering nanoparticles to aquatic invertebrates a brief review and recommendations for future toxicity testing / A. Baun, N.B. Hartman // Ecotoxicology. – 2008. – v. 5(17). – P. 387-395.

31. Gordon A.T. Introduction to nanotechnology potential applications in physical medicine and rehabilitation / A.T. Gordon, G.E. Lutz // Am. J. Physiol. Med. Rehabil. – 2007. – Т.86. – P. 223-241.

32. Igarashi E. Factor affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines / E. Igarashi // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2008. – v.229. – P. 121-134.

33. Nanotechnology and aptamers: applications in drug elivery / A.F. Levi-Nassenbaum, A.Z. Wang // Trends Biotechnol. – 2008. – v. 26. – P.442-449.

Summary

THE ROLE OF CONVENTIONAL-PATHOGENICALLY EXCITERS IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONAL PATHOLOGY

In this article the microbial features of etiologic factors of acute intestinal infections are lighted up in modern terms. Formulated problems of study of immunological connections of acute intestinal infections for prognostication of motion of infections process, warning of possible negative consequences. Rotined results of last scientific researches in relation to efficiency of the use of symbiotic 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.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2011