

РОЛЬ БАКТЕРІАЛЬНОГО ФАКТОРУ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПРИ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ МІКРОБНОГО ГЕНЕЗУ

Корнійчук О.П., Тимків М.З., Мельник О.В.,
Воробець З.Д.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
www.meduniv.lviv.ua

Організм людини є відкритою системою для взаємодії з чинниками довкілля хімічного, фізичного чи біологічного походження і, перш за все, - для взаємодії з симбіонтами природних біотопів власного організму, які виконують ряд важливих функцій і, так чи інакше, задіюються до розвитку патологічних станів. Сьогодні при вивченні механізмів розвитку будь-якого соматичного захворювання розглядається можлива участь мікроорганізму як тригерного фактора або вплив його на перебіг хвороби чи розвитку ускладнень.

Участь мікрофлори в етіопатогенезі неінфекційних захворювань дозволяє поділити останні на такі групи:

1) Захворювання, що розвиваються через наявність (активацію) серед бактерійних нормосимбіонтів відповідних факторів патогенності (наприклад, ерозивні захворювання).

2) Хвороби, що розвиваються на фоні імунопатологічного стану через зміни у антигенній структурі нормосимбіонтів або імунологічні порушення процесів розпізнавання.

3) Онкологічні захворювання, які розвиваються через активацію проканцерогенів і канцерогенів мікробними чинниками (або через ослаблення в клітинах макроорганізму системи протипухлинного захисту).

4) Захворювання психосоматичного характеру.

Фоном для розвитку всіх вказаних захворювань є мікроекологічні порушення, але в будь-якому випадку визначальною є генетична схильність організму людини до розвитку того чи іншого патологічного процесу. Зокрема, встановлено асоціативний зв'язок між I(0) групою крові, приналежність якої супроводжується наявністю в клітинах таких осіб антигена H у великій кількості, який входить до складу рецепторів *Helicobacter pylori* [1].

Асоціація деяких мультифакторних захворювань з HLA-антигенами виявилася вельми істотною. Зокрема, анкілозуючий спондиліт і хвороба Рейтера частіше зустрічається у носіїв антигену B27, псоріаз - D47, що слід враховувати при визначенні генетичного ризику розвитку захворювань [2, 3]. Здебільшого реактивний артрит (ReA) асоціюється з гострою чи персистуючою урогенітальною інфекцією, спричиненою *Chlamydia trachomatis*, гострою чи персистуючою коковою інфекцією, спричиненою ентеробактеріями *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella Newcastle*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*. Значний внесок у розвиток ReA роблять інфекції

респіраторного тракту, спричинені *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia pneumoniae*, а також деякі паразитарні інфекції.

Природно, що в першу чергу аспектом при вивченні питання про роль мікроорганізмів у розвитку неінфекційних захворювань є патологічні процеси, що розвиваються в органах та системах організму, які є природним біотопом, зокрема, травний канал.

В останні роки встановлено участь мікробіоти в регуляції життєво важливих функцій організму поряд із основними регуляторними системами [4]. У мікроорганізмів було виявлено рецептори, які здатні зв'язувати сигнальні речовини макроорганізмів, наприклад, кортикостероїдзв'язуючого білка у дріжджів *Candida albicans*. Мікросимбіонтами макроорганізму синтезуються аміни (серотонін, норадреналін, дофамін, гістамін, тирамін, амфетамін); амінокислоти (аспарагінова, глютамінова, γ -аміномасляна, β -аланін), пептиди (інсулін, кальцитонін, β -ендорфін, глюкагон), стероїди та неорганічні сполуки. Вивчено імунomodуючу, метаболічну, морфокінетичну дію кишкової мікрофлори. Встановлено, що забезпечення нормальної моторної функції кишечника досягається при оптимальному відношенні γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і глутамату. Відомо, що ГАМК є основним медіатором, який бере участь у процесах центрального гальмування, покращує динаміку нервових процесів у головному мозку, підвищує продуктивність праці, покращує пам'ять. ГАМК впливає на моторну функцію товстої кишки, зниження її надходження у нервову систему товстої кишки призводить до зниження порогу чутливості, розвитку синдрому подразненої кишки (СПК) [5]. Продукентом цієї речовини є деякі факультативно-анаеробні та строго анаеробні бактерії – *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*.

Дисбаланс у функціонуванні макроорганізму (стрес, неправильне харчування) спричинює зміни складу ендогенного мікроценозу і відповідно, дисбактеріоз. При цьому спостерігаються зміни з боку гормонального гомеостазу, імунореактивності, у гіпоталамо-адrenalовій системі, швидкості перистальтики кишок, розвивається синдром надлишкового росту у тонкій кишці. Зниження рівня ГАМК є одним з факторів, спряжених з розвитком СПК. Такі особи мають низький поріг збудливості, схильні до підвищеної тривожності. Психоемоціональний стрес, який спричинює зміни з боку мікробіоценозу кишечника, впливає на облігатну та факультативну мікрофлору.

У пацієнтів з СПК, який супроводжувався діареєю і при цьому виявлено дефіцит кількості біфідобактерій, що показано у раніше проведених нами дослідженнях, [6] спостерігалось підвищення рівня тривожності, загального рівня невротичності, соматовегетативних розладів, порушення сну, напруженості. Збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів загострювало вказані симптоми. Зворотний зв'язок виявлено між кількістю типових ешерихій та основними психо-емоційними розладами.

Класичним захворюванням із групи хвороб, які супроводжуються розвитком ерозивних станів є *Helicobacter pylori*-асоційована виразкова хвороба 12-

палої кишки, лікування якої потребує застосування ерадикації мікробного фактора.

Захворювання товстої кишки можуть бути поділені на 2 групи - виразкові коліти та пухлинні ураження. Ешерихії є основними представниками факультативно-анаеробної мікрофлори вказаного відділу травного каналу і беруть участь в патогенезі як виразкових колітів, так і пухлинних процесів [7]. В механізмі розвитку виразкового коліту, як і в розвитку раку товстої кишки, найважливішим фактором є дисбаланс імунорегуляторних механізмів. Доведено, що бактерії здатні змінювати ступінь активації імунних клітин під час запального процесу [8].

Метою даної роботи було дослідження характеру імунологічних зсувів при неінфекційних захворюваннях, для яких визначальними тригерними факторами є мікроорганізми: хронічні захворювання товстої кишки (виразкові коліти і пухлини товстого кишечника) та реактивні артрити.

Матеріали та методи

Проведено дослідження з метою порівняння індукуючого впливу ліпополісахаридів ешерихій, виділених від хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК), хворобу Крона (ХК) та рак товстої кишки (РК), на клітинну (цитокінову) ланку імунітету. При виборі маркерних для даного дослідження цитокінів виходили з можливості індукування їх бактерійними антигенами і задіявання їх в патогенезі виразкових колітів або пухлинного процесу. Так, саме інтерлейкін -8, який відноситься до хемокінів і продукується під впливом бактерійних ліпополісахаридів, активує нейтрофільні лейкоцити, а також моноцити, спричинюючи їх міграцію у вогнище запального процесу. Встановлено, що його рівень підвищується при виразковому коліті. Цитокіном, зміна активності якого корелює з пухлинним процесом, вважають інтерлейкін -10. Він є антагоністом інтерферону-гама,

гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на подразнення антигенами та мітогенами, пригнічує секрецію ТНФ α та ІЛ-6, стимулюючи при цьому продукцію імуноглобулінів. Оскільки відомо про підвищення його рівня при пухлинному процесі, визначення ІЛ-10 було використано як другий маркерний цитокін при проведенні наших досліджень [10].

Досліджено 38 хворих на НВК та 30 осіб з ХК, які страждали на дане захворювання впродовж 3-7 років у стані загострення та 38 осіб з аденокарциномою товстої кишки, в яких була збережена часткова прохідність кишки, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній лікарні. В онкологічних хворих не було виявлено метастатичних вогнищ, стан оцінювався як операбельний. Усі хворі на предмет цитокінового спектру обстежувалися до початку будь-якого лікування. До контрольної групи включено 35 практично здорових осіб.

Від хворих обох дослідних груп та від осіб контрольної групи з калу були ізольовані кишкові палички, які після їх серотипування були використані для отримання ліпополісахариду (ЛПС) спрощеним методом [11].

Проведено серотипування ізолятів ешерихій, виділених від осіб дослідних і контрольної груп з допомогою ОК-імунглобулінів. З допомогою групових сироваток ОКА, ОКВ, ОКС, ОКД і ОКЕ вдалося встановити серогрупу не для всіх досліджених штамів. У всіх досліджуваних групах виявлено штами, які були поліаглютинабельними. Ізоляти, які не були поліаглютинуючими, віднесено до серогруп ОКВ, ОКС і ОКД. При цьому жодна з досліджених культур не належала до серогрупи ОКА.

Результати, подані у таблиці 1, свідчать про значний розкид штамів усіх груп за серотиповим спектром.

Таблиця 1. Розподіл за серотипами ешерихій, виділених від хворих на НВК, ХК, РК та осіб контрольної групи

Серотипи ешерихій (%)	КОНТРОЛЬ (N=23)	НВК (N=28)	ХК (N=21)	РК (N=26)
ЕПКП	17,2	32	33,2	38,1
ЕТКП	8,6	24,9	18,9	23
ЕІКП	-	-	9,5	7,6

ешерихій (автоштамів, ЛПС_a) та інтактних штамів (ЛПС_i).

Наявність цитокінів проводили методом ІФА з допомогою набору реагентів виробництва ООО «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург). Аналіз вказаних показників залежності між активністю індукції лімфоцитів крові здорових осіб і походженням ешерихій (інтактні штами чи вони є автоштамами) не виявив.

У групі хворих з НВК в порівнянні з контролем мало місце зростання усіх досліджених показників як при використанні ЛПС_i, так і ЛПС_a.

Ентеропатогенні та ентеротоксигенні кишкові палички виділялись у всіх досліджуваних групах. Ентероінвазивні штами кишкової палички серогрупи O143 виявлено тільки у двох групах - ХК та РК з частотою 9,5% та 7,6% відповідно. У групі онкохворих ізольовано ешерихій серогрупи 0408 (7,6%), яка рідко зустрічається.

Індукцію синтезу цитокінів проводили, інкубуючи свіжу гепаризовану кров осіб (20 МО/мл) дослідних та контрольної груп з робочим розчином ліпополісахаридів ізолятів ешерихій. Визначали кількість цитокінів при їх індукції ЛПС власних

Таблиця 2. Індукція цитокінів ліпополісахаридами ешерихій (автоштамів та інтактних) ізольованих від осіб, хворих на НВК, ХК, РК (M±m)

Групи обстежених осіб	НВК N=38		ХК N=30		РК N=47		Контроль N=30	
Індукція ліпополісахаридами ешерихій-автоштамів або інтактних ізолятів								
Рівень цитокінів пг/мл	Автоштами	Інтактні	Автоштами	Інтактні	Автоштами	Інтактні	Автоштами	Інтактні
ІЛ-8	239,8±10,5	178,2±9,8	347,2±22,5	302,3±24,5	142,1±16,0	109,21±9,3	84,0±9,2	82,1±10,4
ІЛ-10	75,6±6,2	62,3±5,6	64,1±6,4	49,2±4,3	19,0±1,3	27,6±2,5	28,6±3,1	31,0±2,9
ФНП-α	438,5±38,5	402,3±22,1	463,73±30,24	408,92±22,16	250,76±30,24	168,48±18,20	254,94±25,04	263,2±19,8

Результати та обговорення

Індукція ІЛ-10 перевищувала відповідні показники контрольної групи у 2,6 рази для ЛПС_a та у 2 рази для ЛПС_i. В цілому у хворих НВК рівні продукції ІЛ-10 вищі, ніж в групі ХК та РК (75,6±6,2 проти 64,1±6,4 та 19,0±1,3).

Рівень ІЛ-8 перевищив показник цитокіну осіб контрольної групи у 2,85 рази. Меншою мірою спостерігалось зростання вказаного показника при індукції ІЛ-8 ЛПС_i, але зміна даного показника теж була значною (2,1 рази). У групі хворих з НВК зростання рівня ФНП-α склало 1,7 для автоштамів і 1,5 рази для інтактних у порівнянні з групою контролю. У порівнянні з групою ХК зростання рівнів ФНП-α було менш вираженим для цієї групи хворих (438,5±38,5 проти 463,73±30,24 для автоштамів та 402,3±22,1 проти 408,92±22,16 для інтактних).

Аналіз досліджених показників у групі хворих ХК показав також їх зростання. Найбільш вираженим було зростання ФНП-α (у 1,8 і 1,5 рази у порівнянні з контролем для ЛПС_a і ЛПС_i відповідно). Рівень ІЛ-10 перевищив цей показник у порівнянні з контрольною групою у 2,2 рази для автоштамів і 1,5 рази для інтактних. Хоча в порівнянні з групою НВК цей показник був менш вираженим як при індукції цитокіна ЛПС_a та ЛПС_i. Зростання ІЛ-8 серед осіб цієї групи склало 4,1 і 3,6 рази відповідно в порівнянні з групою контролю.

В осіб, що страждали на колоректальний рак, індукція ІЛ-8 також була активнішою, ніж у здорових осіб, проте значно меншою, ніж при виразковому коліті і хворобі Крона (142,1±16 проти 239,8±10,5 та 347,2±22,5 відповідно). При використанні ЛПС_a та ЛПС_i показники рівня ІЛ-8 зросли у 1,6 та 1,3 рази в порівнянні з контролем.

В порівнянні із контролем різниці в активності індукції ФНП_α не виявлено, проте в онкохворих значно вищою була активність індукуючої дії ЛПС_a, ніж ЛПС_i. ІЛ-10 виявлено в хворих дослідної групи РК на рівні 19,0±1,3 (індукція ЛПС_a) і 27,6±2,5 (індукція ЛПС_i), що є значно нижчим показником, ніж у контрольній групі і ще більшою мірою в порівнянні з показниками осіб дослідних груп НВК і ХК. Пригнічення індукції ІЛ-10 в онкохворих в порівнянні з особами з ХК та НВК було особливо вираженим при застосуванні ЛПС_a,

показники відрізнялися більш, як у 3 рази (19,0±1,3 проти 64,1±6,4 та 75,6±6,2 відповідно).

Отже ЛПС, виділений із штамів *E. coli*, ізольованих від хворих різних клінічних груп, виявив неоднакову дію на імунну відповідь. Найбільшу активність виявлено у ліпополісахаридів бактерій, виділених від осіб з хворобою Крона, для патогенезу якої доведено імунопатологічний компонент, і що може, відповідно, зумовлювати певні особливості перебігу хвороби. Можна припустити, що бактерійні симбіонти є носіями індивідуальних властивостей організму-хазяїна, є компетентними клітинами, з іншого боку, вони набувають властивостей, що забезпечують їхню участь у патогенезі захворювання, що не залежить від походження виділених мікроорганізмів.

Цитокіни досліджених класів, активніше продукуються на подразнення антигенами власної мікрофлори, ніж інтактними ліпополісахаридами. Причому, це характерне, як для прозапальних цитокінів, так і для проапластичних. Відмінність полягає в рівнях ініціації. Однонаправленість зсувів дослідженого цитокінового спектру свідчить про можливість розвитку пухлинного (проліферативного) процесу на тлі хронічного запалення. Відмінності у кількісних показниках характеризують циклічний і поетапний характер цитокінового балансу. Високі показники ІЛ-10 свідчать про пригнічення протипухлинного захисту і наявність умов для росту пухлини. Одночасно гіперпродукція ІЛ-10, як правило, корелює з активацією В-лімфоцитів.

Другою групою хворих, в яких діагностовано неінфекційне захворювання, яке розвивається після задіявання в патологічний процес мікробного фактора, були хворі на реактивний артрит (РеА). Локалізація інфекційного процесу може бути різною, в тому числі і травний канал. Проте було обстежено осіб з ураженням уrogenітального тракту та запальними процесами ЛОР органів.

Забір біологічного матеріалу для виявлення збудників уrogenітальних, кишкових і носоглоткових інфекцій, а також зразків крові проводили протягом 2010-2013 років у хворих (n = 101), які проходили обстеження та лікування у ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні.

Для виявлення мікробного чинника

використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та імуноферментний аналіз. ПЛР проводили з використанням приладів ДТ-322 і ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технологія») або iCycler iQ і iCycler iQ5 (Bio-Rad). Визначали антитіла IgG і IgM в плазмі крові до бактерій і вірусів, які могли бути тригерними факторами розвитку РеА, використовуючи набори фірм «Novagnost» та «Immulite 2000 systems». При детекції β-гемолітичного стрептококу використовували для посіву слизу з верхніх дихальних шляхів. Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження здійснювався до початку лікування етіотропними засобами.

Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів проведено з використанням непрямой імунолюмінесцентної реакції з моноклональними антитілами до диференціальних антигенів поверхні клітин [10].

В осіб, хворих на РеА, виявлено ряд ознак активного запального процесу, схильного до хронізації на основі результатів мікробіологічного дослідження та даних лабораторної діагностики.

Нами проаналізовані етіологічні фактори, що спричиняли розвиток реактивного артриту у хворих, які стаціонарно чи амбулаторно лікувались на базі Львівської обласної клінічної лікарні. Виявлено, що серед них найбільший відсоток захворювання був спричинений *Chlamidia trachomatis* (36 %), *Streptococcus β-haemolyticus (pyogenes)* – 19%, *Chlamidia trachomatis* і *Ureaplasma urealyticus* – 5%, *Chlamidia trachomatis* і *Mycoplasma hominis* – 5 %, *Trichomonas vaginalis* і *Chlamidia trachomatis* – 3%, *Ureaplasma urealyticus* – 3%, *Mycoplasma hominis* – 3%, вірусами гепатиту В і С – 10 %, *Cytomegalovirus* – 6 %, герпес-вірусом – 4 %, вірусом Епштейна-Барр – 3%.

В 20 осіб з РеА, в яких досліджували імунологічний профіль, серологічно у 8 (40%) було підтверджено наявність хламідійної інфекції, від 3-х (15 %) пацієнтів виділено у високих титрах β-гемолітичний стрептокок, в 2 (10%) осіб виявлено *Mycoplasma hominis*, 1 (5%) особи - *Trichomonas vaginalis*, 1 (5%) особи – *Ureaplasma urealyticus*, 1 (5%) особи - *Cytomegalovirus*, 1(5%) особи – вірус простого герпесу (тип 2) та в 2х осіб інфекційний чинник не був встановлений (10%).

Таблиця 3. Стан Т- і В-клітинних ланок імунітету при реактивному артриті (M±m)

Показник	Групи			
	контрольна група, n=10		Хворі на РеА, n=20	
	%	г/л	%	г/л
CD3	70,80±3,10	1947,3±120,2	68,8±3,02	1896,5±179,8
CD8	21,71±2,01	516,0±42,6	25,9±1,82	565,95±44,45
CD4	46,10±3,31	1274,6±103,2	45,2±2,76	1272,2±164,5
CD16+56+	14,92±1,13	360,2±32,4	11,8±0,91 p≤0,05	359,6±33,44
CD19+	12,8±0,92	362,4±33,7	12,2±1,14	346,6±38,41
IRI	2,12		1,74	
CD3+/CDHLA-DR	7,7±0,57		5,8±0,32 p≤0,05	
CD4+/HLA-DR+	16,1±1,42		14,1±1,40	
CD4+/25-	20,36±1,73		17,11±1,26	
CD4+/25	26,35±1,87		25,55±2,31	
CD45+	33,94±2,02	2648,5±213,2	29,04±2,62	2612,6±237,5

Порівняння імунологічних показників, отриманих від контрольних осіб та хворих на РеА (табл. 3) дає змогу констатувати відсутність змін з боку загальної кількості CD3 клітин та CD 4 (хелперів) в обох групах.

Зафіксовано незначне зниження абсолютної кількості природних кілерів. Так, відносний показник CD16+56+ при РеА склав 11,8 ±0,91% проти 14,92± 1,13 у здорових осіб.

Деяка активація супресорної ланки CD8 (565,95±44,45 г/л проти 516,0±42,6) позначилася на імуно-регуляторному індексі (ІРІ). Його величина склала 1,74, що вкладається у межі норми, проте на 21,8% є нижчим за ІРІ контрольної групи. Про певне пригнічення клітинної ланки свідчить і показник активації Т-лімфоцитів CD3+/CDHLA-DR – 5,8 ±0,32 проти 7,7 ±0,57 (%) в контролі. Відмічено незначне зниження показника активації CD4+/25 (17,11±1,26 проти 20,36±1,73 у контролі). Хоча не спостерігалось вираженого дисбалансу між окремими субпопуляціями Т-клітин, отримані показники свідчать про напруженість процесів, пов'язаних з регуляцією

толерантності до власних антигенів організму, що в свою чергу, сприяє розвитку автоімунних реакцій.

Дослідження субпопуляційного складу Т- і В-клітинних ланок імунітету при РеА певною мірою підтверджують теорію артритогенного пептиду розвитку хвороби, відповідно до якої на тлі активації Т-супресорів, індукованої мікробними тригерами розвиваються реакції запального характеру з появою автоімунного фону, що при задіюванні у процес м'язево-суглобового апарату призводить до розвитку РеА.

Отримані нами дані підтверджують такі [9, 12] щодо участі перенесеної урогенітальної, кишкової чи респіраторної інфекції в розвитку запальних негнійних захворювань суглобів, в основі яких лежать імунні порушення.

Висновки

Таким чином, доведено активну участь мікробного фактору в розвитку як захворювань товстої кишки, так і РеА. І в першому, і в другому випадку місце активація мікроорганізмів-носіїв відповідних

антигенів як симбіонта відповідної біологічної ніші. Створюються умови для альтерації імунної відповіді на нормосимбіонт, що залежить як від факторів генетичної обтяженості, так і від факторів зовнішнього впливу. Що стосується бактеріального фактору, то посилення його інвазивної активності є визначальним. Так, при хворобі Крона, при якій найбільш вираженим є автоімунний компонент, було виділено найбільшу кількість ентероінвазивних ешерихій. Розвиток РеА більшою мірою є супражений з хламідійною інфекцією, меншою мірою - з екзоклітинними патогенами (β -гемолітичний стрептокок).

Отже, при встановленні відповідного мікробного тригера в розвитку захворювання та механізму його включення у патогенетичні механізми постає питання про доцільність, характер, та потенційну ефективність протимікробної терапії.

В кожному випадку повинен бути обраний індивідуальний підхід до лікування, в основу якого можуть бути закладені певні принципи:

При вперше виявленому запальному процесі, особливо при його гострому перебігу, необхідним є проведення антимікробної ерадикуючої терапії. Йдеться про хламідійні чи інші захворювання урогенітального тракту. В тому числі, йдеться і про ерадикацію вірусної інфекції. Особливу увагу слід надати інфекційним захворюванням травного каналу, оскільки при недолікованих формах ерсиніозу чи дизентерії підвищується ризик розвитку РеА. При цьому слід попереджувати розвиток чи то дисбіотичної реакції, чи то дисбіозу.

Чи слід проводити протимікробну терапію вже при діагностиці РеА чи виразкового коліту? Чи повинно воно бути специфічним? Дискусія серед фахівців у даній галузі медицини продовжується і використання сьогодні загальноприйнятих стандартів у лікуванні неінфекційних захворювань навіть при досягненні ремісії не вирішує питання. У випадку ретельної мікробіологічної діагностики та встановлення імунологічного профілю хворого і виявленні відповідного патогена проведення заходів протимікробної терапії залишається актуальним, проте вони повинні більшою мірою задіювати власні імунні резерви організму, ґрунтуватися на підвищенні рівня толерантності до антигенів мікробних симбіонтів, зниженні рівня можливого пошкоджуючого впливу імунних реакцій в організмі, відновлення генетичного та імунного гомеостазу.

References

1. Abaturov A.E. Risk factor for *H.pylori* infection in children [Text]/ A. E. Abaturov, O. N. Gerasymenko // Child's Health. - 2014. - № 6. - P.4-6.
2. Appel H. Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in chlamidia -triggred reactive arthritis [Text]/ H. Appel, W. Kuon, M. Kuhne et al. // Arthr. Res. Ther. - 2004. - V. 6, № 6. - P. 521-534.
3. Yu D. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis [Text]/ D. Yu, J.G. Kuipers // Rhaum. Dis. Clin. Norh. Am. - 2003. - V. 29. - P. 21-36.
4. Shyrobokov V.P. Microbial ecology of human body. [Monograph]/ V.P. Shyrobokov, D.S. Yankovskyi, H.S. Dyment. // - Kyiv. - 2009.- 311 p.

5. Babak O. Dysbiotic syndrome of intestinal microflora disorders: a modern approach to the problem [Text]/ O. Babak // Family medicine. - 2006. - № 2. - P.4-6.
6. Merentsova O.O. Features of intestinal microflora in patients with diarrhea and obstinate subtypes of irritable bowel syndrome with materials from 10-years of research [Text]/ O. O. Merentsova, O. P. Korniychuk, V. I. Vdovichenko // Practical medicine. - 2012. - Vol. XV111, № 2. - P. 120-128.
7. Azcarate-Peril M.A. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? [Text]/ M. A. Azcarate-Peril, M. Sikes, J. M. Bruno-Barcena // Am.J.Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2011. - Vol. 301, № 3. - P. 401-424.
8. Caradonna L. Invited review: Enteric bacteria, lipopolisaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance [Text]/ L. Caradonna, K. R. Amati, T. Magrone // Innate Immunity. - 2000. - Vol. 6:3. - P. 205-214.
9. Kwiatkowska B. Reactive arthritis [Text]/ B. Kwiatkowska, A. Filipowicz, A. Sosnowska // Polish Archives. - 2009. - V. 11, № 11. - P. 98-104.
10. Lapovets L. E. Methodical guide of Laboratory Immunology, teach. guidances. [Text]/ L.E. Lapovets, B.D. Lutsyk, G.B. Lebid, V.M. Akimova; Cent. method. office of High Med. Educ. Ministry of Healthcare of Ukraine, Lviv D.Galytskyi nat. med. university. - 3rd ed., Complement. - L.: ed. PP Soroka T.B., 2008. - 268 p.
11. Varbanets L. D. Methods of endotoxin investigations [Text]/ L. D. Varbanets, G. M. Zdorovenko, Yu. A. Knirel. - Kiev. Naukova Dumka. - 2006. - P. 18-19.
12. Schumacher H.R. Chlamidial arthritis [Text]/ H.R. Schumacher // Proc. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. - 2002. - V. 3. - P. 36-39.

UDC: 616.98:576]-092.19-078.8

THE ROLE OF BACTERIAL FACTOR AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN NONINFECTIOUS DISEASES OF MICROBIAL ORIGIN

Korniychuk O.P., Tymkiv M.Z., Melnyk O.V., Vorobets Z.D.

Introduction. Today during the study of the development mechanisms of any somatic disease possible participation of the microorganism as trigger factor or its influence on the course of the disease or development of complications is considered. Microflora participation in the etiopathogenesis of noninfectious diseases allows to divide the latest into the following groups: Naturally, the first aspects of the study of the role of microorganisms in the development of noninfectious diseases are pathological processes developing in the organs and systems of the body, which are natural biotope, particularly gastrointestinal tract. The imbalance in the functioning of the macroorganism (stress, poor diet) causes changes in the composition of endogenous microecosis and therefore dysbiosis. Thus changes in the hormonal homeostasis, immunoreactivity, in the hypothalamic-adrenal system, speed of peristalsis of the intestines are observed, the overgrowth syndrome in the small intestine develops. A classic disease of a group of diseases that are accompanied by the development of erosive conditions are *Helicobacter pylori* - associated ulcerous disease of 12 duodenal ulcer.

Diseases of the colon digestive canal can be divided into 2 groups - ulcerative colitis and tumors. Escherichia are the main representatives of facultative anaerobic microflora of the colon and are involved in the pathogenesis of both ulcerative colitis and cancer.

Material and methods. A study in order to compare the inducing impact of Escherichia lipopolysaccharide isolated from patients with nonspecific ulcerative colitis (NUC, N =38), Crohn's disease (CD, N =30) and colon cancer (CC, N =38), on the humoral and cellular (cytokine) links of immunity in ulcerative colitis and colon cancer. From the patients in both study groups and individuals from the control group *E. coli* were isolated from fecal for obtaining LPS. Synthesis induction of TNF α , IL-8 and IL-10 was conducted by lipopolysaccharide of own and intact *E. coli* and isolates from control persons.

Results and discussion. LPS isolated from *E. coli* strains isolated from patients with different clinical groups showed varying effects on the immune response. It was established that cytokines are produced to stimulation by antigens of own microflora more active than by the intact lipopolysaccharide. Moreover, it is typical for both proinflammatory and problastomic cytokines. The highest activity was found in lipopolysaccharide bacteria isolated in patients with Crohn's disease, for the pathogenesis of which immunopathological component was proved and which can accordingly cause certain features of the disease.

Trigger factors for developing reactive arthritis (ReA) microorganisms with obligate (*Chlamydia*, some viruses) or optional (*Yersinia*, *Shigella*, *Mycoplasma*, *Campylobacter*, *salmonella*) parasitism are considered to be. Research of subpopulation spectrum of blood lymphocytes of 20 persons with ReA was conducted. Slight decrease in absolute quantity of natural killers was registered. Thus, the relative index CD16 + 56 + in patients with ReA was $11,8 \pm 1,21\%$ to $14,92 \pm 1,13$ in almost healthy individuals. However, some activation of suppressor affects the immune-regulatory index (IRI). Its amount is 1.74, which generally remains within normal limits, but is 21.8% lower than IRI of control group.

Conclusion. Research of subpopulation composition of T- and B-chains of immunity at ReA to some extent confirm the theory of arthritogenic peptide of the disease development, according to which in the background of T-suppressors activation, induced by microbial triggers, a weakening of cellular immunity occurs, inflammatory reactions with the emergence of autoimmune background develops, that in case of involving muscle and bone system leads to ReA development. In the acute stage of the disease with signs of inflammation it is appropriate to conduct antimicrobial therapy as with ReA and with diseases of the colon also, on the basis of microbiological diagnosis and careful selection of antimicrobial treatment method. New methods of immunomodulating therapy are developed and implemented in practice.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, colon cancer, immunity, *E. coli*