Biol. Stud. 2012: 6(2); 221–250 • DOI: https://doi.org/10.30970/sbi.0602.207
www.http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology

УДК: 579.846.2:22

СУЛЬФАТВІДНОВЛЮВАЛЬНІ БАКТЕРІЇ КИШЕЧНИКА ЛЮДИНИ
II. РОЛЬ У РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ

І. В. Кушкевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна
e-mail: ivan.kushkevych@gmail.com

Узагальнено сучасні літературні дані про роль мікробіоценозу в розвитку захворювань товстого кишечника людини. Особливу увагу звернено на участь сульфатвідновлювальних бактерій у розвитку виразкових колітів. Охарактеризовано шляхи метаболізму молекулярного водню сульфатвідновлювальними бактеріями кишечника. Описано вплив і механізм дії основного продукту метаболізму цих мікроорганізмів – гідроген сульфіду на клітини. Подано характеристику антимікробних препаратів, які використовують під час захворювань кишечника. Коротко охарактеризовано значення пробіотиків для профілактики і лікування хвороб кишечника.

Ключові слова: сульфатвідновлювальні бактерії, сульфати, гідроген сульфід, захворювання, виразкові коліти, мікробіоценоз кишечника.

ВСТУП

Просвіт товстого кишечника людини населяють приблизно 10^{11}–10^{12} клітин/г фекалій мікроорганізмів [8, 38]. Вони належать до нормального мікробіоценозу [39, 40], колонізують поверхню слизової оболонки кишечника, формуючи біоплівки [4]. На поверхні епітеліальних клітин кількість мікроорганізмів становить до 10^8 клітин/см^2 [61, 62].

До нормального мікробіоценозу кишечника людини належать мікроорганізми родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Eubacterium, Enterococcus, Atopobium*, *Faecalibacterium*, *Clostridium* тощо. Важливим компонетом зазначеного мікробіоценозу також є сульфатвідновлювальні бактерії родів *Desulfovibrio*, *Desulfobulbus*, *Desulfobacter*, *Desulfomonas* і *Desulfotomaculum* [2, 8, 78]. Збільшену кількість останніх часто виявляють у людей із ревматичними захворюваннями, з анкілозуючим спондилітом тощо [20]. Припускають також, що сульфатвідновлювальні бактерії (СВБ) можуть бути причиною деяких форм раку прямої кишки через утворення гідроген сульфіду [6, 85], який негативно впливає на метаболізм клітин кишечника і спричиняє виникнення різноманітних захворювань [79, 92].

У багатьох людей часто виявляють гострий запальний процес слизової оболонки кишечника, збільшення його проникності, кров'яну діарею, болі у животі, часту потребу у випорожненні, втрату ваги, артрити, відчуття дискомфорту і загальне нездужання [8, 57, 58, 72]. Під час цих захворювань часто виявляють збільшену кількість СВБ у кишечнику [20, 57].

Виразковий коліт (ВК) – це одна з найпоширеніших основних форм ідіопатичної запальної хвороби кишечника [8, 80, 90, 100]. ВК вражає товсту (переважно пряму) кишку, буває гострим або хронічним, може спричинити тяжкі ускладнення і бути невиліковним. Сучасні методи терапії зводяться до застосування протизапальних препаратів, антибіотиків і стероїдів [20, 52, 54]. У разі їх неефективності здійснюють часткове або повне видалення кишки хірургічним способом [8].

У кишечнику хворих на ВК людей виявлено збільшену кількість СВБ, порівняно зі здоровими [31, 38, 78, 79]. G. R. Gibson та співавтори встановили, що 92% усіх СВБ, виділених від хворих на ВК людей, належать до роду *Desulfovibrio*, зокрема *Desulfovibrio desulfuricans*. Вони стійкіші до умов середовища, порівняно зі штамами, виділеними з навколишнього середовища [38]. Це спричинило зацікавленість цими бактеріями під час дослідження ВК. Встановлено, що ці мікроорганізми є причиною кривавого проносу, втрати апетиту і ваги у тварин [20, 34]. Під час гістологічних досліджень тканин кишечника хворих на ВК виявлено епітеліальну гіперплазію, абсцеси, порушення функції келихоподібних клітин і запальні інфільтрати [8].

M. C. Pitcher зі співавторами встановили, що кількість життєздатних клітин СВБ є більшою у фекаліях хворих з активною стадією хвороби, порівняно з прихованою [78]. Фізіолого-біохімічні характеристики цих бактерій, виділених від хворих із різними стадіями колітів, були різні. Приблизно 30% СВБ, виділених із фекалій хворих колітом людей, характеризувалися збільшеною швидкістю росту й активнішою сульфатредукцією, порівняно з СВБ, що виділені від здорових людей [40]. T. H. J. Florin та співавтори виявили, що концентрація гідроген сульфіду у фекаліях хворих на коліти була значно вищою, ніж у здорових людей [30]. Найбільш інтенсивне відновлення сульфату встановлено для СВБ, виділених від хворих із гострою стадією хвороби [8].

Інгібування росту кишкових СВБ спричиняє зниження концентрації гідроген сульфіду у просвіті кишечника людини [8, 20, 92]. Крім того, H_2S із просвіту кишечника ефективно нейтралізують за допомогою S-метилювання за участю тіолметилтрансферази [76]. Активність цього ферменту у мембранах еритроцитів людей із ВК є більшою, порівняно зі здоровими [78]. Ймовірно, збільшення концентрації ендогенного гідроген сульфіду зумовлює гомеостатичний захист.

Незважаючи на численні дослідження неспецифічного виразкового коліту, остаточна роль СВБ у розвитку цього захворювання малодосліджена [8, 20, 79, 92]. Тому необхідно детально вивчати кишкові СВБ, їх метаболізм і закономірності утворення ними гідроген сульфіду в кишечнику, з'ясовувати всі можливі механізми його токсичної дії на епітеліальні клітини. Це дасть змогу розробляти нові підходи до лікування ВК та багатьох інших захворювань кишечника.

Метою роботи було проаналізувати результати сучасних досліджень і узагальнити нові наукові дані про роль сульфатвідновлювальних бактерій у розвитку захворювань, а також розглянути можливі механізми дії гідроген сульфіду на клітини кишечника людини.

1. Роль мікробіоценозу кишечника у розвитку захворювань

Товстий кишечник людини містить приблизно 200 г травного матеріалу [2, 8]. Він часто розтягується під час утворення газів (CO_2, H_2, CH_4, H_2S), які є продуктами бродіння. Площа його поверхні становить від 1 до 2 м^2. Деякі частини слизової оболонки кишечника упродовж кількох годин щодня можуть не перебувати у безпосередньому контакті з мікробіоценозом [20, 100]. Зокрема, сигмоїдна та ректальна зони,

які після дефекації залишаються порожніми і зазвичай саме у цих ділянках виникає ВК [38]. Ймовірною причиною появи ВК може бути мікробіоценоз слизової оболонки кишечника.

Як уже згадувалося, виразковий коліт – одне з найбільш поширених запальних захворювань товстого кишечника людини. Це захворювання характеризується геморагічно-гнійним запаленням слизової оболонки, що розповсюджується проксимально від прямої кишки та супроводжується розвитком місцевих і системних ускладнень [20, 92]. Початок захворювання спостерігають у людей між 15 і 40 роками, другий пік хвороби припадає на віковий період 50–80 років [20].

Участь мікробіоценозу кишечника у розвитку коліту вивчають на тваринних моделях [27], у реакціях взаємодії сироватки з антитілами слизової оболонки [45, 63], а також досліджуючи фізіолого-біохімічні характеристики бактерій слизової хворих на ВК людей [20]. Деякі кишкові бактерії (*Escherichia coli*, представники родів *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium* та *Aeromonas*), колонізуючи кишечник, можуть спричиняти гострі запальні реакції у його слизовій оболонці (рис. 1). Вони можуть бути токсикогенні для організму і мають інвазивні властивості [61, 62]. Клінічні симптоми цих інфекцій частіше гострі, ніж хронічні. Детально вивчено механізми патогенезу захворювання за участю цих мікроорганізмів [20]. Проте їхня роль у виникненні хронічних форм ВК вивчена недостатньо [69, 92].

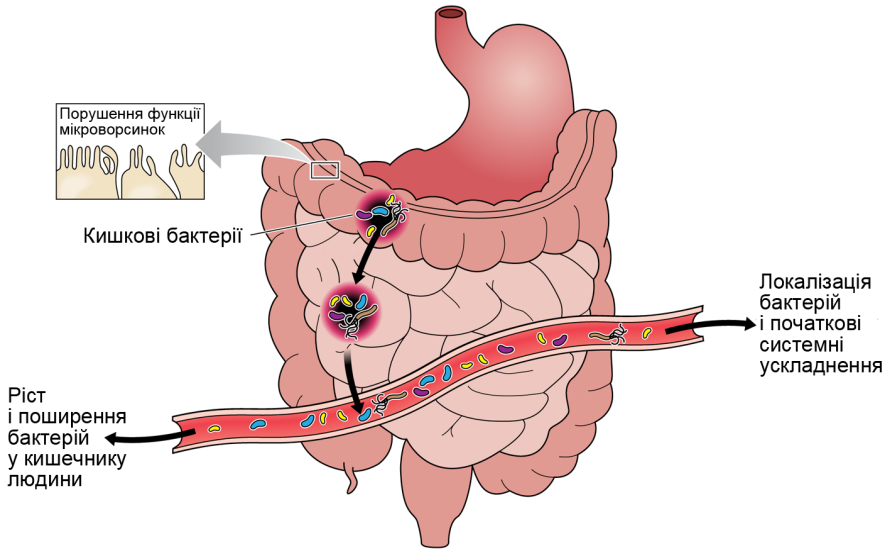

Рис. 1. Колонізація кишечника людини мікробіоценозом [100]
Fig. 1. Colonization of human intestinal by microbiocenosis [100]

Вважають, що деякі види бактерій, які є складовою нормального мікробіоценозу кишечника людини, стають причиною виникнення та розвитку виразкового коліту [100]. До основних збудників запальних хвороб кишечника належать бактерії *Streptococcus mobilis*, а також деякі представники роду *Fusobacterium* та *Shigella* [96]. Вони мають здатність проникати в епітелій кишки, спричиняючи різноманітні патології [74, 75]. Також вважають, що, крім СВБ, представники роду *Salmonella* та *Yersinia* можуть бути причиною виникнення виразкового коліту [96]. Досліджено, що збільшена кількість бактерій роду *Bacteroides* обумовлює запальні процеси у кишечнику [86].

Встановлено, що адгезивні властивості *E. coli* значно більші у хворих на ВК, ніж у штамів, виділених від здорових людей або хворих на інфекційну діарею [12, 15, 51, 56]. Інші дослідники не вважають це закономірністю, оскільки було виявлено, що кількість *E. coli* у зразках тканин хворих на виразковий коліт була незначною, порівняно зі здоровими [98, 111].

У людей із ВК виявлені бактерії, позбавлені клітинної стінки (або L-форми), які важче виявляти під час діагностики захворювання, оскільки вони не мають антигенів клітинної стінки [20]. L-форми бактерій *Enterococcus faecalis* та *E. coli* в основному виявили у 42% хворих на виразкові коліти (n=121), у 34% людей з хворобою Крона (n=71) і лише в 1% здорових людей (n=140). Роль цих бактерій у розвитку хвороби не встановлена. Якщо L-форми є причиною захворювання, то це частково зумовлює складність виявляння патогенних бактерій під час діагностики або їх виділення зі слизових оболонок кишечника людей з ідіопатичними запальними захворюваннями [12, 20].

Дослідження безклітинних фільтратів, які отримували з випорожнень і ректальної слизової людей із гострими хворобами кишечника показали, що введення цих фільтратів у товсту кишку мавп не спричиняло розвитку захворювання. Виразковий коліт, імовірно, не може бути вірусного походження [20].

Сприятливим середовищем для розвитку кишкового мікробіоценозу є стінки кишечника, які відіграють важливу роль у виникненні захворювання. Коменсали, як і патогенні організми, розмножуються на поверхні епітелію кишечника і глибше проникають у його слизову. Адгезуючись на стінках слизової, вони запобігають її заселенню небезпечними патогенними видами. Це встановлено під час витіснення певних штамів бактерій у людей з ВК непатогенними *E. coli* [87].

Встановлено, що люди з виразковими колітами мають значно підвищений рівень імуноглобулінів класу G (IgG) [63]. Досліджено взаємодію багатьох бактеріальних протеїнів з IgG слизової оболонки, виділених від хворих виразковим колітом і хворобою Крона [20]. Протеїни виділяли від бактерій *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae* та *Klebsiella aerogenes*. Спостерігали взаємодію IgG з *B. fragilis*, *C. perfringens* та *E. coli.* Проте вона була відсутня з бактеріями некишкового походження, незважаючи на велику кількість IgG у сироватці [63].

У людей із ВК спостерігають збільшення титру антитіл проти бактероїдів [7, 95]. Встановлено, що *Bacteroides ovatus* є одними з основних колоніальних мікроорганізмів, які спричиняють утворення імуноглобулінів (IgG і IgA) у людей із виразковими колітами та хворобою Крона [95]. Вважають, що виникнення захворювання спричинене білком із молекулярною масою 19,5 кДа бактерій *B. ovatus*. Протеїн ompC зовнішньої мембрани *E. coli* та білок із молекулярною масою 100 кДа бактерій *Bacteroides caccae* пов'язують з імунітетом хворих на ВК. Ці білки взаємодіють із моноклональними антитілами [18, 97].

У хворих на ВК виявлена велика кількість антитіл до *Bacteroides vulgatus*, *B. fragilis* та *Clostridium ramosum* [70]. Білок із молекулярною масою 26 кДа, виділений з мембрани *B. vulgatus*, спричиняє утворення IgG у 54% хворих на ВК та 9% здорових людей. Ймовірно, ці білки відіграють важливу роль в етіології виразкового коліту. Білок з молекулярною масою 50 кДа, виділений з бактерій *E. coli*, зумовлював утворення IgG у 29% людей з ВК та у 6% здорових [20].

У товстому кишечнику бактерії здатні колонізувати поверхні епітеліальних клітин [20, 37]. Експериментальна тваринна модель коліту дала можливість вивчати

виникнення цього захворювання за наявності нормального мікробіоценозу кишечника. Інтерлейкін-2 мишей, незважаючи на відсутність патогенних мікроорганізмів у кишечнику, спричиняв спонтанне запалення товстої кишки. Хвороба характеризувалася патологічними та клінічними особливостями, подібними до ВК [94].

Тваринні моделі колітів, у яких можна експериментально спричинити хворобу за наявності сульфатвмісних сполук, дедалі частіше почали застосовуватися науковцями. Додавання карагенану, натрій лігносульфонату й сульфатного амілопектину в питну воду морським свинкам і кроликам спричиняли пошкодження кишечника, що за клінічними симптомами нагадували ВК людини [69]. Попереднє введення тваринам метронідазолу запобігало розвиткові коліту. Проте протимікробні препарати не були ефективними, вони діяли тільки на грампозитивні мікроорганізми і кишкову паличку [74]. Наявність карагенану в кишечнику мишей, а також його взаємодія з нормальним мікробіоценозом може спричиняти коліт [75]. Експериментально відтворено гострі та хронічні коліти у мишей і хом'яків з використанням декстрану сульфату натрію [73]. Проте досі не визначено, що спричиняє виразку і запалення товстої кишки.

Вивчення тваринних моделей запалення кишечника, а також дослідження ВК у людей, показали, що кишкові бактерії відіграють важливу роль у ініціації та підтримці запальних процесів [20]. Вважають, що ВК виникає у результаті генетично опосередкованої імунної відповіді на нормальний мікробіоценоз. Наявність сульфату як продукту бактеріального метаболізму також має важливе значення у розвитку захворювання [38].

На експериментальних тваринах встановлено виникнення гострих колітів під час додавання в питну воду сульфатованих полімерів (частково деградованого карагенану, сульфатованих амілопектинів, натрій лігносульфонату) [69]. Клінічні та патологічні особливості захворювання нагадували ВК людини. Запалення локалізувалося дистально від сліпої кишки. У людини хвороба завжди виникає у дистальних відділах товстої кишки. Важкість захворювання корелювала з вмістом сульфатів у полімері. Механізми виникнення цих захворювань детально не вивчені, проте у цих тварин після внесення сульфатів у продукти харчування виникала активація імунної відповіді, а також спостерігалось ураження слизової оболонки кишечника [20].

Сульфатвідновлювальні бактерії – непатогенні симбіонти товстого кишечника людини [2, 8, 39]. Однак виявлено, що бактерії роду *Desulfovibrio* зумовлюють кров'янисту діарею, втрату ваги й анорексію у тварин і людини. За цих умов виникають епітеліальна гіперплазія, абсцеси та запальні інфільтрати [8, 34]. Проте виділені бактерії культивувати у лабораторних умовах не вдалося. Введення цих бактерій у кишечник хом'яка спричиняло інфекцію, клінічно подібну до коліту людини.

У зразках, отриманих під час ректальної біопсії 19 хворих на ВК, бактерій роду *Desulfovibrio* не виявили [78, 79]. Проте у біопсійному матеріалі свині, яка була хвора на проліферативну ентеропатію, виявлено вигнуті бактерії, які були морфологічно подібними до представників роду *Desulfovibrio*.

G. R. Gibson зі співавторами, проаналізувавши фекалії 87 здорових людей з Великобританії, СВБ виявили у 66 осіб. Домінуючими серед цих бактерій були представники роду *Desulfovibrio* [40]. СВБ виявлені також у 92% зразків слизової кишечника людей, хворих на ВК, та у 52% – здорових [115]. G. R. Gibson встановив збільшення кількості СВБ у фекаліях людей з ВК, порівняно зі здоровими особами [40]. Ймовірно, умови кишечника під час його запальних процесів, розладу та діареї є сприятливими для СВБ. Гідроген сульфід може утворюватись як СВБ, так і зі

сірковмісних амінокислот, він токсичний для слизової. Проте наявність СВБ та їхніх продуктів метаболізму не завжди дають можливість пояснити стрімкий розвиток хвороби [20].

Наявність сульфату в товстій кишці стимулює ріст СВБ, які відновлюють SO_4^{2-} до H_2S [52, 79]. Гідроген сульфід негативно впливає на слизову оболонку кишечника, є токсичним для епітеліальних клітин, зокрема пригнічує ріст колоноцитів [90, 92], фагоцитоз, спричиняє загибель бактерій [35], індукує гіперпроліферацію і метаболічні порушення епітеліальних клітин [17]. Виявлено, що вміст цього метаболіту і кількість СВБ значно зростають під час запалення клубово-анального мішечка [20]. Застосування антибіотиків (метронідазолу або ципрофлоксацину) зумовлює зменшення кількості СВБ і, відповідно, утворення гідроген сульфіду.

Виразковий коліт часто виникає у генетично схильних осіб. Їхня імунна система не може адекватно реагувати на зміни мікробіоценозу кишечника [80]. Як уже згадувалося, кишкові СВБ є анаеробами, які переважно рухаються за допомогою джгутиків. Ці мікроорганізми сприяють взаємодії між кишковим мікробіоценозом й епітелієм кишечника (рис. 2). СВБ переважно колонізують у хворих людей мішечки клубової кишки [22, 29, 115].

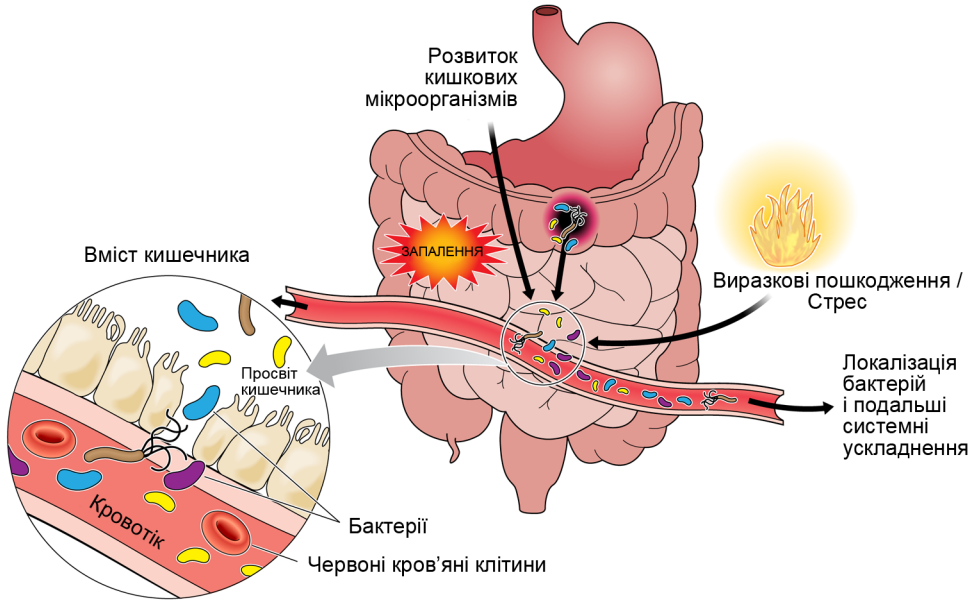

Рис. 2. Взаємодія кишкового мікробіоценозу з патогенними бактеріями [100]

Fif. 2. The interaction of intestinal microbiocenosis with pathogenic bacteria [100]

У хворих на ВК під час піку хвороби виявили СВБ, кількість яких становила 95% від загального вмісту мікробіоценозу кишечника, а на стадії одужання – лише 55% цих бактерій [78]. Кількість життєздатних СВБ є на три порядки більшою за активної фази захворювання, ніж за стадії ремісії [79]. Очевидно, це свідчить про важливу роль цих бактерій у розвитку коліту.

J. Loubinoux і співавтори отримали протилежні дані щодо кількості СВБ у здорових і хворих на ВК людей [58]. Проаналізувавши фекалії людей, виявили

більшу кількість СВБ у здорових осіб, порівняно з хворими. Серед усіх виділених СВБ представники роду *Desulfovibrio* (55%) були домінуючими у людей із ВК [58]. Незважаючи на те, що кількість СВБ у хворих людей була незначною, інтенсивність їх сульфатредукції виявилася вищою, ніж у здорових [39, 58]. Також встановлено, що СВБ, виділені від хворих ВК, росли за низьких концентрацій сульфату. Ймовірно, це обумовлено складом середовища кишечника під час коліту [40].

Отже, виразковий коліт виникає переважно у товстому відділі, зокрема прямій кишці. Хвороба може розпочатись і поширитись як результат порушення структури кишечника. У важких випадках можуть виникати абсцеси слизової. СВБ і гідроген сульфід залучені в етіологію неспецифічного виразкового коліту. Колонізація кишечника цими бактеріями, утворення ними гідроген сульфіду, а також порушення гомеостазу між синтезом і утилізацією H_2S є ймовірним шляхом патогенезу кишок.

2. Бактерії слизової оболонки товстого кишечника

Бактерії, які живуть на поверхні слизової оболонки товстого кишечника, перебувають у тісному взаємозв'язку з організмом людини. Вони взаємодіють з імунною та нейроендокринною системами тісніше, ніж мікроорганізми порожнини кишечника [8, 20, 100].

Взаємодія СВБ з епітеліальними клітинами кишечника мало досліджена. На різних ділянках слизової оболонки виявлено 92% СВБ у хворих ВК, тоді як у здорових – 52% від загальної кількості мікроорганізмів [115]. Підтверджено також, що СВБ наявні в усіх біоптатах кишечника людини [8, 77, 116].

Вважають, що видовий склад і кількість бактерій поверхні слизової кишечника відрізняються від мікроорганізмів його порожнини [61, 62]. Ці бактерії перебувають у тісних взаємодіях (рис. 3).

Велику кількість бактерій виявлено у біоптатах слизового шару кишечника здорових людей. У всіх зразках тканин домінували бактерії *E. coli* [12]. Дослідження тканин відділів кишечника здорових людей виявили різні угруповання бактерій на слизовій оболонці. Їхня кількість була нижчою (10^4 клітин/г біоптату), ніж у кишковій порожнині. Домінуючими були представники родів *Bacteroides*, *Fusobacterium* та *Bifidobacterium*. Мікроскопічний аналіз показав, що більшість мікроорганізмів містилися під верхнім шаром слизової [19].

I. R. Poxton під час колоноскопії встановив, що у ректальній ділянці чисельність анаеробних бактерій у 10–100 разів більша, ніж кількість факультативних анаеробів. Він досліджував хворих ВК та здорових людей. В обох дослідних групах бактерії слизової якісно та кількісно відрізнялися. У хворих на ВК домінували *Bacteroides thetaiotaomicron*. Встановлено, що на поверхні слизової кишечника переважають приблизно 69% бактероїдів (зокрема *B. vulgatus*), порівняно з іншими мікроорганізмами [70, 82].

Порівняння видового складу мікробіоценозу, виділеного з біоптатів кишечника різних людей показали, що у хворих на ВК кількість бактерій роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* була значно меншою, тоді як *B. thetaiotaomicron* – більшою, порівняно зі здоровими особами. Зменшення кількості бактерій роду *Lactobacillus* під час ВК призвело до зростання вмісту патогенних мікроорганізмів, а також до їх колонізації на стінках слизової кишечника [77, 116].

Встановлено, що бактерії роду *Peptostreptococcus*, а також *Clostridium ramosum* та *Bifidobacterium breve* виявляються у значних кількостях у хворих на ВК, тоді як представники роду *Fusobacterium* – у здорових людей [7, 70, 98].

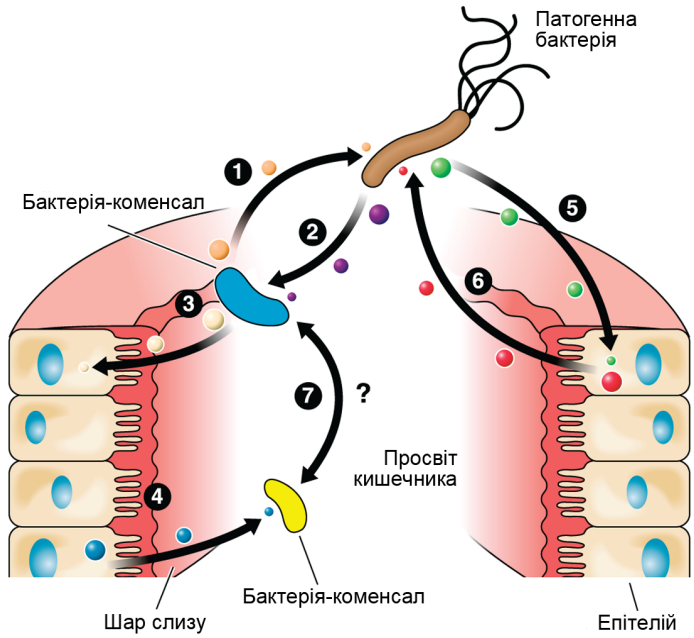

Рис. 3. Взаємодія кишкового мікробіоценозу з клітинами господаря і патогенами [100]: бактерії мікробіоценозу кишечника продукують метаболіти (*1*), які впливають на патогенні мікроорганізми; у свою чергу, патогени синтезують сигнальні молекули (*2*), які діють на кишковий мікробіоценоз. На клітини господаря впливають сигнальні молекули бактерій-коменсалів (*3*), що є чутливими до дії речовин (*4*), які утворені макроорганізмом. Патогени синтезують сполуки (*5*), які впливають на клітини господаря, а ті, у свою чергу, використовують захисні механізми (*6*). Коменсали різних видів взаємодіють між собою (*7*)

Fig. 3. The interaction of intestinal microbiocenosis with host cells and pathogens [100]: intestinal microbiocenosis bacteria produce metabolites (*1*) that are affecting the pathogens, and pathogens in turn, are synthesizing signaling molecules (*2*) acting on the intestinal microbiocenosis. Signaling molecules of commensals bacteria influence on the host cells (*3*), commensals bacteria are sensitive to the substances effect (*4*), that are formed by macroorganism. Pathogens are synthesizing compounds (*5*), that are affecting on the host cells, and they in turn use defense mechanisms (*6*). The commensals of different species are interacting with each other (*7*)

Слизова оболонка товстої кишки містить келихоподібні секреторні клітини, які продукують муцин, і колоноцити. Обидва типи клітин утворюються з плюрипотентних клітин у товстій кишці. Келихоподібні клітини переважають і утворюють слизовий шар, який є частиною захисного бар'єру слизової оболонки [8, 20, 92]. Слизовий шар складається з глікопротеїдів, які синтезуються келихоподібними клітинами. Глікопротеїди, що містять кислі полісахариди і входять до складу секретів усіх слизових залоз, називають муцином. Муцин має пептидну основу, пов'язану з глікозильованими і неглікозильованими полісахаридами (рис. 4).

Відомо також, що приблизно 20% пептидного ядра муцину негліколізоване. Утворення глікопротеїнів залежить від активності глікотрансферази, що міститься в ендоплазматичному ретикулумі келихоподібних клітин. Цей процес активується глюкокортикоїдами та іншими сполуками, зокрема бутиратом [8, 92]. Муцин, який секретується келихоподібними клітинами шлунка, має нейтральне pH [21]. Кишковий муцин – кислий, за рахунок залишків сіалової кислоти (сіаломуцин) або сірки (сульфомуцин) [92].

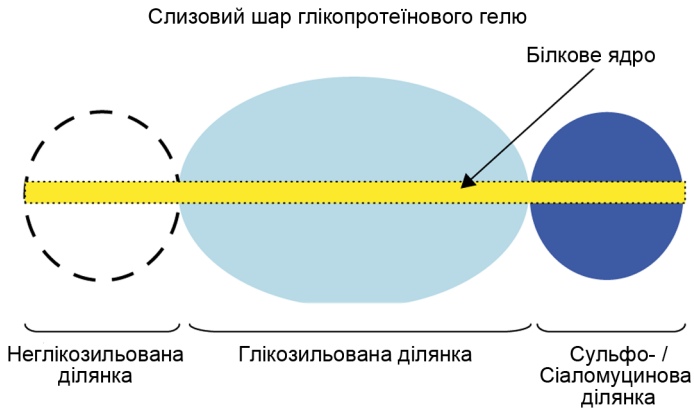

Рис. 4. Структура муцину [92]
Fig. 4. The mucin structure [92]

Здатність синтезувати муцин визначається експресією *muc* генів келихоподібних клітин. У людини ідентифіковано 21 *muc* ген. У осіб із виразковим колітом встановлено пригнічення експресії гена *muc*12 [71].

Виділення слизової оболонки створюють природне мікросередовище, у якому можуть існувати бактерії, утворюючи біоплівки [61]. Такі умови забезпечують утримування цих мікроорганізмів на стінках кишечника, незалежно від його перистальтики. Бактерії, які утворюють біоплівки, переважно стійкі до антибіотиків, зміни pH і механізмів антимікробного захисту організму [1, 61, 62].

Бактерії роду *Desulfovibrio* колонізують кишечник, утворюючи біоплівки і можуть мігрувати у межах біоплівки слизового шару товстої кишки [61]. Встановлено велику кількість (10^6–10^7 клітин/грам) бактерій роду *Desulfovibrio* у ректальних біоптатах, що відбирали у хворих на коліти і здорових людей. Проте фізіолого-біохімічних відмінностей між цими бактеріями не спостерігали [29]. Ймовірно, хвороба може бути обумовлена певними штамами мікроорганізмів. A. Fite зі співавторами також не виявили різниці між фізіолого-біохімічними особливостями СВБ людей з ВК і контрольною групою. У розвитку захворювання основним фактором патогенезу є надмірна кількість гідроген сульфіду, яку організм людини не здатний знешкоджувати [29]. Проте інші дослідники, зокрема B. Kleessen зі співавторами встановили відмінності між СВБ товстої кишки осіб з неспецифічним ВК, хворобою Крона і здоровими людьми [15, 48].

G. R. Gibson та інші встановили, що збільшення кількості муцину в кишечнику призводить до витіснення метаногенів сульфатвідновлювальними бактеріями. Таке домінування обумовлене здатністю останніх використовувати сульфат муцину як акцептор електронів під час сульфатредукції [40].

Зброджування органічних сполук кишковими мікроорганізмами відбувається за участю багатьох взаємозалежних реакцій, у яких складні полімери спочатку розщеплюються до мономерів гідролітичними ферментами, які синтезують бактерії [20, 92]. Основними продуктами бродіння є коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), оцтова, пропіонова і масляна кислоти, лактат, сукцинат, етанол, бутират, CO_2, метан і водень [8, 39, 50]. Вони відіграють важливу роль у метаболізмі епітеліальних клітин товстої кишки та функціонуванні слизової оболонки [20]. Основні вуглеводи,

які використовуються кишковими бактеріями, – полісахариди (крохмаль і клітковина), а також деякі олігосахариди. У товстому кишечнику також можуть розщеплюватися й інші речовини, зокрема білки [20]. Бродіння регулюється кількістю й особливістю доступного субстрату, хімічним складом середовища, наявністю певних видів бактерій і особливістю їхнього метаболізму. Важливу роль у цьому також відіграють особливості механізмів травлення [33, 62].

Епітеліальні клітини товстої кишки отримують енергію під час окиснення бутирату [89, 90, 91]. Епітеліальні клітини тонкого кишечника переважно використовують глюкозу і глутамін як джерело енергії [20]. Як уже згадувалося, бутират утворюється під час ферментації субстратів мікробіоценозом кишечника і забезпечує 70% енергії для колоноцитів (рис. 5).

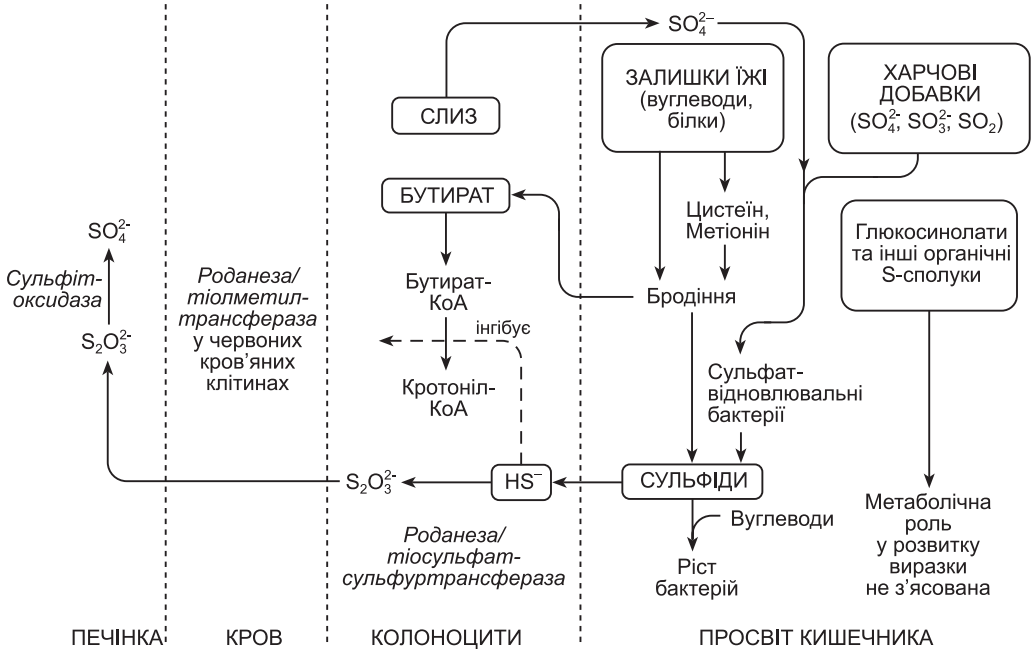

Рис. 5. Узагальнююча схема метаболізму сульфурвмісних сполук організму людини [8]

Fig. 5. The generalized scheme of metabolism of sulfur-containing compounds of the human organism [8]

W. E. W. Roediger вперше показав, що окиснення бутирату значно інгібується під час усіх стадій ВК [89]. Згодом цей факт був підтверджений іншими вченими [39, 92]. Фізіолого-біохімічні дослідження клітин слизової оболонки товстої кишки у людей із ВК показали, що на початку хвороби відбувається порушення обміну жирних кислот [8, 92]. Це експериментально доведено на щурах індукцією коліту шляхом ректального введення 2-бром-октаноату [90], який є специфічним інгібітором β-окиснення жирних кислот. Базуючись на дослідженнях W. E. W. Roediger, „дефіцит" бутирату в епітеліальних клітинах, ймовірно, має важливе значення у патогенезі ВК [89, 100].

Відкриття W. E. W. Roediger про „дефіцит" бутирату призвело до виникнення гіпотези про „дефіцит енергії" для колоноцитів, який є причиною виразкового коліту [89].

Встановлено, що меркаптоацетат і меркаптобутират впливають на метаболізм жирних кислот колоноцитів, що характерно під час виразкового коліту [89–91].

Досліджено вплив гідроген сульфіду на процес інгібування окиснення бутирату у клітинах епітелію кишечника. Виявлено, що причиною інгібування окиснення бутирату є метаболічне блокування ФАД-залежного окиснення бутирил-КоА-дегідрогенази. Тому регулювання концентрації гідроген сульфіду в товстій кишці є досить важливим для збереження цілісності колоноцитів [90].

Як видно з рис. 5, СВБ здатні метаболізувати харчові добавки, які містять окиснені сполуки Сульфуру [16]. У жуйних тварин харчові добавки зі сульфатом обумовлюють збільшення кількості гідроген сульфіду в рубці за рахунок життєдіяльності СВБ [84]. Його токсичність проявляється клінічно, зокрема втратою ваги, підвищенням температури, кривавою діареєю, кишковими запаленнями [100].

Велика кількість оксидів Сульфуру наявна у продуктах харчування. Їх додають як консервант, аби продовжити термін придатності. Такими консервантами є діоксид сірки (Е220), сульфіти (Е221–227), меншою мірою карагенан (Е407), їх споживає 98,6% населення [32]. Аналіз харчових продуктів і напоїв на вміст сульфату показав, що жителі Африки споживають лише 2,7 ммоль SO_4^{2-}/день. Люди, які мешкають у більш розвинутих західних країнах, використовують із їжею більше 16,6 ммоль SO_4^{2-}/день [30, 31, 33]. Встановлено, що тонка кишка у людей з ілеостомією всмоктує сульфат у концентрації приблизно 7 ммоль SO_4^{2-}/день. Його надлишок потрапляє у товсту кишку [32]. Споживання SO_4^{2-} є регулюючим фактором сульфатредукції у кишечнику. Це може відігравати важливу роль у поширенні ВК у країнах, що розвиваються [33, 105].

Отже, бактерії слизової оболонки товстого кишечника перебувають у тісній взаємодії з іншими мікроорганізмами (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Eubacterium, Enterococcus*) його просвіту, а також організмом людини. СВБ здатні використовувати сульфати харчових продуктів і муцину, продукуючи гідроген сульфід, який негативно діє на колоноцити через інгібування окиснення бутирату. Сульфатвмісні харчові добавки стимулюють ріст СВБ у кишечнику.

3. Шляхи метаболізму водню і розвиток сульфатвідновлювальних бактерій у товстому кишечнику

Важливим продуктом бактеріального бродіння у кишечнику є водень. Його утворення відбувається під час окиснення вуглеводів і амінокислот [2]. За анаеробного метаболізму деякі бактерії утворюють етанол, лактат або сукцинат [2, 3]. Молекулярний водень при цьому у великій кількості в кишечнику не нагромаджується, оскільки деякі кишкові мікроорганізми використовують H_2 як донор електронів і джерело енергії [39].

Утилізація водню відбувається під час дисиміляційного відновлення сульфату, а також метаногенезу й ацетогенезу. Метаногенез забезпечує утворення нетоксичної для кишечника сполуки – метану. За наявності сульфатів СВБ використовують водень і нагромаджують токсичний гідроген сульфід [39]. Відсутність метаногенів або СВБ у товстій кишці може спричинити надмірне нагромадження H_2, що призводить до здуття кишечника [16, 17]. Молекулярний водень також утилізується під час ацетогенезу та дисиміляційного відновлення нітратів. Ацетогенні та нітратвідновлювальні мікроорганізми можуть використовувати H_2 як донор електронів. Вони, ймовірно, активніше метаболізують H_2, оскільки під час цього процесу утворюється ацетат, який є додатковим джерелом енергії для організму господаря [39].

Водень утворюється під час окиснення пірувату, форміату або відновлення нуклеотидів (НАДН$^+$, ФАДН$^+$). Крім цього, клостридії також здатні синтезувати H_2 з пірувату через фередоксин, а ентеробактерії – з пірувату за допомогою ферменту піруватфірміатліази з утворенням форміату, який надалі перетворюється до CO_2 і H_2. Наявність молекулярного водню у кишечнику не впливає на його утворення з пірувату, але інгібує нагромадження H_2 з окиснених нуклеотидів. Використання H_2 мікроорганізмами регулює процеси бродіння у товстій кишці. У товстому кишечнику молекулярний водень наявний у низьких концентраціях [52, 39]. Це зумовлено тим, що його використовують різні види мікроорганізмів, зокрема метаногени, ацетогени та сульфатвідновлювальні бактерії [8, 81].

Метаногенні бактерії виявлені у кишечнику 30–50% людей [39]. Ці бактерії ростуть за рахунок асиміляції CO_2 і H_2 [50]:

$$4H_2 + CO_2 \rightarrow CH_4 + 2H_2O$$

З 4 моль H_2 утворюється 1 моль CH_4. Утворення метану є ефективним і безпечним шляхом утилізації H_2 і відбувається в організмі більшості тварин. У людей зі зниженим рівнем метаногенезу H_2 може метаболізуватись іншим шляхом за участю СВБ [2, 5, 39]. Сульфатвідновлювальні бактерії використовують H_2 відповідно до рівняння [39]:

$$4H_2 + SO_4^{2-} + H^+ \rightarrow HS^- + 4H_2O$$

Як і у процесі метаногенезу, для відновлення сульфату необхідно 4 моль H_2, з якого утворюється 1 моль продукту (HS^-). Проте у разі метаногенезу утворюється CH_4, який нешкідливий для клітин кишечника, порівняно з гідроген сульфідом, що є цитотоксичним для епітеліальних клітин товстої кишки [79]. Люди, у яких виявлена значна кількість СВБ у товстій кишці, мають високі концентрації гідроген сульфіду у фекаліях, порівняно з особами, у яких домінують метаногени [39]. Основними субстратами для СВБ товстої кишки є ацетат, пропіонат, лактат, бутират, сукцинат, етанол, піруват, деякі амінокислоти, H_2/CO_2 [62]. Досліджено, що у кишечнику людини є види бактерій, які використовують жирні кислоти і багатоатомні спирти [8]. Вони є останньою ланкою у метаболізмі органічних сполук кишечника і використовують сульфат як акцептор електронів у реакціях окиснення цих речовин [40]. Домінуючими СВБ у кишечнику людини є представники родів *Desulfovibrio* (66%), *Desulfobulbus* (16%), інші (18%) *Desulfobacter*, *Desulfomonas* і *Desulfotomaculum* [39]. Види, які використовують у кишечнику молекулярний водень як донор електронів належать переважно до родів *Desulfovibrio* і *Desulfobulbus*.

Встановлено, що СВБ здатні повністю витісняти метаногенів із кишечника, конкуруючи з ними за H_2 [39]. A. Strocchi та співавтори вважають, що метаногени здатні витісняти інші мікроорганізми кишечника, які використовують молекулярний водень [105]. Конкуренція за молекулярний водень між СВБ і метаногенами значною мірою залежить від наявності й кількості сульфату в кишечнику [17, 39, 105]. Додавання сульфату і сульфатованих мукополісахаридів до суспензій фекалій, що містять метаболічно активні продукти СВБ, стимулює утворення гідроген сульфіду й інгібує інтенсивність метаногенезу [39]. Ймовірно, метаногенні бактерії не можуть співіснувати разом з СВБ за наявності достатньої кількості сульфату й одночасно використовувати спільний субстрат, адже СВБ здатні інтенсивніше використовувати H_2, порівняно з метаногенними бактеріями (константа насичення (Ks) для *Desulfovibrio vulgaris* становить 1 мкмоль/л; Ks для *Methanobrevibacter smithii* – 6 мкмоль/л) [50]. Крім

того, окиснення H_2 СВБ є термодинамічно сприятливішим (ΔG^0 = -152,2 кДж/моль), ніж метаногенними бактеріями (ΔG^0 = -131 кДж/моль) [39]. Це залежить від наявності сульфату і кількості СВБ, які конкурують за H_2 з метаногенами [39, 59].

Ймовірно, за наявності сульфату в кишечнику серед усього кишкового мікробіоценозу молекулярний водень в основному будуть метаболізувати СВБ. Обмеження доступності сульфату, можливо, призведе до збільшення метаногенних бактерій, які також використовують H_2. Додавання сульфату до раціону людям з підвищеним рівнем метаногенезу спричиняє зменшення кількості метаногенних бактерій у 50% осіб, упродовж кількох днів у фекаліях цих людей виявляють СВБ [16]. Встановлено, що утворення H_2 під час бродіння різних вуглеводів залежить від продуктів харчування. Наприклад, під час споживання 15 г лактулози людьми, у яких наявні метаногенні бактерії, утворюється 1150 мл водню, тоді як у осіб, позбавлених цих бактерій, виділяється лише 327 мл H_2 [17, 39]. Ці дані, очевидно, свідчать про те, що у кишечнику людини є різні шляхи використання молекулярного водню.

Для витіснення метаногенів сульфатвідновлювальними бактеріями необхідна певна концентрація сульфатів у товстій кишці. Їх концентрація у кишечнику може значно змінюватися, залежно від їжі, яку споживає людина. Кількість сульфату, який потрапляє у товсту кишку, становить від 2 до 9 ммоль/добу [32]. За внесення у раціон 15 ммоль сульфату на добу знижується інтенсивність метаногенезу, кількість метаногенних бактерій під час цього зменшується на три порядки. Відомі також інші джерела сульфату в кишечнику, зокрема сульфатвмісні полісахариди (хондроїтин сульфат) [39]. Як уже згадувалося, муцин кишечника також є сульфатвмісною сполукою [71]. Бактерії роду *Clostridium*, *Bifidobacterium*, а також *Bacteroides fragilis* можуть розщеплювати муцин, у результаті чого утворюється доступний для СВБ сульфат [39, 62]. Кількість муцину і його структура у людей різна. Ймовірно, у людей, які мають генетичну схильність до інтенсивного продукування цього полімеру в кишечнику, СВБ виявляються у більшій кількості.

Встановлено, що кількість і різноманітність СВБ кишечника людей залежить від географічних територій, які вони населяють. У людей різних груп населення виявлено різну кількість СВБ. Метаногенів за наявності СВБ не виявлено [39, 59, 105].

Інший шлях утилізації H_2 обумовлений діяльністю ацетогенних бактерій, які також ростуть у товстій кишці. Процес використання H_2 відбувається внаслідок відновлення CO_2 за наявності H_2 ацетогенними бактеріями [50]:

$$4H_2 + 2CO_2 \rightarrow CH_3COO^- + H^+ + 2H_2O$$

Значне утворення ацетату з CO_2 і H_2 виявлено у фекаліях людей за відсутності СВБ [39]. Зміна вільної енергії H_2/CO_2 під час ацетогенезу становить -95 кДж/моль [50]. Цей процес менш енергетично вигідний для СВБ і метаногенів, порівняно з дисиміляційним відновленням сульфату чи метаногенезом. У більшості анаеробних екосистем водень може бути джерелом енергії. На ці процеси впливає pH середовища [39]. Проте малоймовірно, що ацетогенез є основним шляхом утилізації H_2 у людини [40]. Утворення ацетату з CO_2 виявлений також у сліпій кишці щурів [83] і у кишечнику термітів [10]. У кишечнику комах кількість ацетату становить 94% від загального його вмісту, а людей – лише 57% [39].

Отже, використання H_2 у товстому кишечнику може відбуватися кількома шляхами за участю СВБ, метаногенів і ацетогенних бактерій. Представники цих фізіологічних груп мікроорганізмів конкурують між собою за молекулярний водень. Мікробіоценоз кишечника людей, які мешкають на різних географічних територіях, якісно

і кількісно відрізняється. Вважають, що СВБ здатні витісняти метаногени й ацетогени і що вони відіграють важливу роль у захворюваннях кишечника, оскільки продукують токсичний для усіх живих організмів гідроген сульфід.

4. Вплив гідроген сульфіду на клітини кишечника

Як уже згадувалось, гідроген сільфід – основний продукт метаболізму СВБ. Він може утворюватися також ендогенно під час транссульфурилювання, наявний у нетоксичних концентраціях у мозку, серці, судинах, сечостатевій системі та шлунково-кишковому тракті [28, 112]. За більш високих концентрацій він інгібує окиснення бутиратів, що є основним джерелом енергії для колоноцитів [89, 90], спричиняє гіперпроліферацію клітин слизової та порушення діяльності колоноцитів [16]. Перфузія товстої кишки щурів низькими концентраціями гідроген сульфіду призводить до утворення виразок кишечника [5]. Застосовування імуномодуляторів послаблює здатність поліморфно-ядерних лейкоцитів до фагоцитозу й інгібує ріст бактерій [35]. Вважають, що значний вплив на розвиток захворювань мають СВБ. Проте не менш важливим фактором також є інтенсивність продукування гідроген сульфіду СВБ у просвіті ободової кишки [39, 40]. Його більше у дистальному відділі кишечника і значно менше – у проксимальному [61]. Ця сполука зумовлює утворення виразок слизової кишечника. Навколо виразки СВБ утворюють колонії, які формують щільну біоплівку. Межі між виразкою і колоніями бактерій, імовірно, визначаються імунним статусом макроорганізму (господаря), pH просвіту кишечника і доступністю сульфату [92].

Токсичний вплив гідроген сульфіду на клітини кишечника полягає у порушенні їх метаболізму внаслідок інгібування цитохромоксидази, руйнування дисульфідних містків органічних сполук кишечника. Це може спричинити порушення структури захисного епітеліального шару [5, 102].

Встановлено, що гідроген сульфід у п’ять разів краще розчиняється у ліпофільних розчинниках, ніж у воді [8]. Це дає йому можливість вільно проникати крізь мембрани клітин [28].

Для клітин слизової оболонки порожнини рота показано, що гідроген сульфід збільшує проникність епітелію і порушує бар’єрну функцію клітин [8]. Інкубація біоптату товстої кишки здорової людини з 1 мМ HS^- обумовлює збільшення лабільності крипт, а за інкубації з 1 мМ HS^- і 10 мМ бутирату зумовлює захисну дію клітин до HS^- [17]. Також виявлено, що гідроген сульфід порушує процес проліферації клітин. Це спостерігали у криптах епітелію під час ВК [92]. Перфузування товстої кишки щурів фізіологічними концентраціями NaHS призводить до розвитку апоптозу, руйнування келихоподібних клітин, порушення структури крипт і поверхневої виразки слизової оболонки [5]. Крім того, за анаеробних умов у товстій кишці підвищується інтенсивність розщеплення дисульфідних зв’язків у складі муцину [100]. Дія гідроген сульфіду може бути спрямована також на пригнічення фагоцитарних властивостей поліморфоядерних лейкоцитів і знешкодження інкапсульованих штамів бактерій. Це має важливе значення для розповсюдження патогенних бактерій в організмі та для виникнення токсемії [35]. Крім цього, H_2S – цитотоксичний для епітелію кишечника людини [9].

Гідроген сульфід проникає крізь мембрани клітин як і інші газоподібні речовини (нітроген (II) оксид, карбон (II) оксид та інші), котрі не потребують специфічних рецепторів на клітині. Він впливає на аденозин-5′-трифосфат-залежні калієві канали, цитохром *c* оксидазу, пошкоджує ДНК й інактивує ферменти клітин кишечника і в результаті цього спричиняє захворювання (рис. 6) [92].

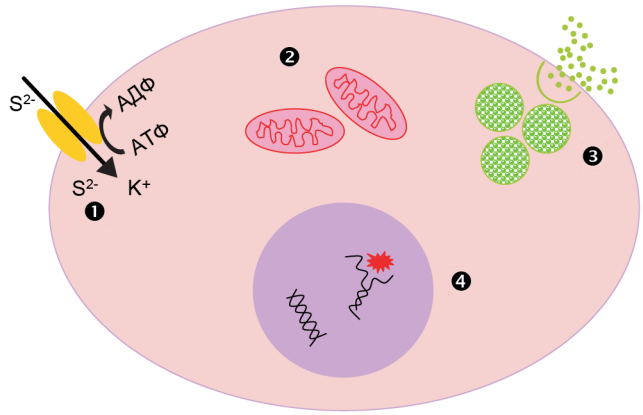

Рис. 6. Дія гідроген сульфіду на клітини кишечника [92]: *1* – активація аденозин-5′-трифосфат-АТФ-залежних калієвих каналів; *2* – інгібування мітохондріальної цитохром *c* оксидази; *3* – вивільнення інсуліну; *4* – індукція ушкоджень ДНК

Fig. 6. Effects of hydrogen sulfide on the cells of the intestine [92]: *1* – Activation of adenosine 5′-triphosphate ATP-dependent potassium channels; *2* – Inhibition of mitochondrial cytochrome c oxidase; *3* – The insulin release; *4* – Induction of DNA damage

Ферменти слизової оболонки товстої кишки можуть перетворити метилат гідроген сульфід до метантіолу і, згодом, до диметилсульфіду [52]. Проте метантіол і диметилсульфід не виявлено у слпій кишці. Метантіол деметилюється до гідроген сульфіду, який окиснюється до тіосульфату [52]. Швидкість окиснення гідроген сульфіду ферментами слизової оболонки товстої кишки у 10^5 разів більша, ніж його метилювання. Отже, порушення функцій слизової кишечника, яка здатна окиснювати гідроген сульфід, може спричинити нагромадження цієї сполуки у токсичних концентраціях [92].

Гідроген сульфід також утворюється під час розкладу різних субстратів у кишечнику. У фекаліях здорових людей концентрація гідроген сульфіду становить від 0,3 до 3,4 ммоль/л [6]. За вищих концентрацій ця сполука спричиняє окисний стрес у клітині. Вона утворює комплекси з йонами Fe^{2+}, які містяться в активних центрах цитохром *c* оксидази мітохондрій і, як наслідок, відбувається інгібування дихання клітин [92, 110].

Як уже згадувалося, гідроген сульфід може спричиняти пошкодження ДНК, а, отже, бути мутагеном [6, 9, 85, 100]. H_2S у концентрації 1 мкмоль/л пошкоджує ДНК ізольованих ядер, виділених із клітин яєчника китайського хом'ячка [6]. Встановлено, що гідроген сульфід унаслідок пошкодження ДНК може спричиняти зупинку клітинного циклу у G1 періоді й апоптоз [9]. За впливу цієї сполуки на епітеліальні клітини їх цикл під час G1 періоду уповільнюється, знижується швидкість фосфорилювання білка ретинобластоми [106].

W. E. Roediger і його колеги показали, що деякі речовини, зокрема H_2S, можуть спричиняти фізіолого-біохімічні зміни у просвіті кишечника і, відповідно, його пошкодження [90]. Це найчастіше спостерігають у клітинах товстої кишки у людей, хворих на ВК [92]. У дослідах на колоноцитах людини встановлено, що внесення відновлених сполук Сульфуру у концентрації 2 ммоль/л спричиняє інгібування окиснення бутирату на 75% у дистальних відділах товстої кишки і на 43% – в ободовій

кишці. Послідовність інгібування окиснення жирних кислот є таким: гідроген сульфід → метантіол → меркаптоацетат. Ймовірно, ці речовини, як і гідроген сульфід, також можуть бути залучені у патогенез кишечника [91]. Інгібування окиснення жирних кислот підтверджено також під час дослідження впливу 0,1–0,5 ммоль/л H_2S на колоноцити здорових щурів [31, 40, 79]. Відновлені сполуки Сульфуру інгібують метаболізм бутирату, очевидно, перед НАД-залежним окисненням [8, 84] на рівні бутирил-КоА-дегідрогенази [78]. Відновлені сполуки Сульфуру можуть також зменшувати інтенсивність окиснення бутирату в епітелії товстої кишки через те, що меркаптани конкурують із бутиратом за використання переносника КЖК у йонному обміні [104]. Під час запальних захворювань кишечника спостерігається гіпоксія внутрішньоклітинного середовища [92].

Цистеїн і метіонін – сульфурвмісні амінокислоти, які є субстратами для утворення гідроген сульфіду [49]. Транссульфурилювання – це один із шляхів метаболізму за рахунок взаємоперетворення цистеїну і гомоцистеїну через проміжну сполуку цистатіонін. Метіонін вважають незамінною амінокислотою, проте під час порушення шляху транссульфурилювання незамінною амінокислотою є цистеїн. У деяких бактерій і дріжджів, які здатні синтезувати цистеїн, процес транссульфурилювання є зворотним [92]. Утворення гомоцистеїну шляхом транссульфурилювання спричиняє перетворення проміжного метіоніну через метилювання ферментом метіонінсинтазою [49].

Транссульфурилювання відбувається поетапно: від гомоцистеїну до цистатіоніну, цистеїну і, як результат, утворюється сульфат (рис. 7).

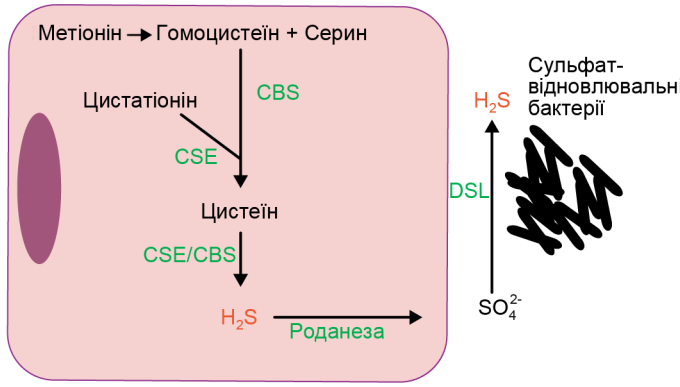

Рис. 7. Утворення сульфатів зі сульфурвмісних амінокислот шляхом транссульфурилювання [92]

Fig. 7. The formation of sulfate from sulphur-containing amino acids through the process of trans-sulphuration [92]

Два піридоксаль-5′-фосфат залежних ферменти цистатіонін-β-синтаза (CBS) і цистатіонін-γ-ліаза (CSE) зменшують швидкість транссульфурилювання [92]. CBS каталізує перший етап цього процесу, замінюючи гідроксильну групу серину на тіолову групу L-гомоцистеїну, утворюючи цистатіонін [28]. CBS міститься у цитоплазмі та складається з чотирьох однакових (63 кДа) субодиниць [36]. Ген CBS людини містить 23 екзони [49].

Цистатіонін-β-синтаза (CBS) і цистатіонін-γ-ліаза (CSE) забезпечують утворення гідроген сульфіду. Роданеза (тіосульфатціанідсульфуртрансфераза) – фермент

мітохондрій, який знешкоджує ціанід (CN^-), перетворюючи його у тіоціанат (SCN^-). Фермент також утилізує H_2S, каталізуючи утворення сульфату (див. рис. 7). АТФ-сульфурилаза, АФС-редуктаза і сульфітредуктаза (DSL) – ферменти СВБ, які каталізують відновлення сульфату до H_2S за анаеробного сульфатного дихання [2, 92].

Порушення нормальної функції CBS обумовлене трисомією 21 хромосоми і гіпергомоцистеїнурією [92]. Останню пов'язують з атеросклерозом. Дефіцит цистатіонін-β-синтази під час гомоцистеїнурії успадковується аутосомно-рецесивно [26, 49]. Утворення CBS і порушення функції цього ферменту відображає важливість цистеїну в обміні речовин у організмі, а також цитопротекторні властивості під час утворення гідроген сульфіду. Експресія гена, що кодує CBS людини, залежить від проліферації клітин [28].

Цистатіонін-γ-ліаза каталізує завершальний етап транссульфурилювання, перетворюючи L-цистатіонін до L-цистеїну, α-кетобутирату й аміаку [53]. Відомі дві ізоформи CSE людини [92]. Гіперекспресія CSE призводить до збільшення внутрішньоклітинного рівня гідроген сульфіду, інгібування проліферації клітин і синтезу ДНК [114]. Інгібування ферменту CSE сприяє загоюванню виразок шлунка [110].

CSE і CBS наявні у нейронах підслизового сплетіння ентероцитів людини [92]. Натрій гідросульфід і L-цистеїн можуть бути причиною секреції деяких йонів у нейронах слизової та підслизової оболонок товстої кишки. Додавання D, L-пропаргілгліцину й амінооксиацетилової кислоти інгібують, відповідно, CSE і CBS. Внесення натрій гідросульфіду не спричиняє секреторної відповіді епітеліальними клітинами товстої кишки [92, 110].

У клітинах ссавців гідроген сульфід, який є не у токсичній концентрації, може окиснюватися до сульфату, тіоціанату і тіосульфату. Останній є нестійкою сполукою у кислому середовищі й перетворюється до сульфату. Ферменти роданезу та тіолметилтрансферазу (TMT) використовують для знешкодження гідроген сульфіду в кишечнику [91]. Роданеза має дві ізоформи: тіосульфатсульфуртрансфераза (TST) і меркаптопіруватсульфуртрансфераза (MST). TST нейтралізує гідроген сульфід у колоноцитах [85, 92]. Експресія обох ізоферментів (MST і TST) знижується за виразкового коліту і раку товстої кишки, порівняно з нормальною слизовою, що обумовлює можливий розвиток хвороби. Проте не виявлено статистичної різниці між активностями роданези й TMT у ректальних біоптатах людей з неспецифічним виразковим колітом і здорових [113]. Встановлено, що за наявності ціаніду основним продуктом метаболізму гідроген сульфіду у слизовій оболонці товстої кишки є тіоціанат, а не тіосульфат. Припускають, що у людей, які палять цигарки, концентрація ціаніду в організмі є високою, що, ймовірно, нейтралізує дію гідроген сульфіду. У цих людей тіоціанат може бути захисним механізмом проти виразкового коліту [113].

Слизова оболонка сліпої і товстої кишок детоксикує гідроген сульфід до неактивних метаболітів у чотири рази швидше, ніж інші тканини [52]. Утворення бутирату у сліпій і товстій кишках збільшує активність TST [43, 85]. Виразковий коліт виникає переважно у лівій частині товстої кишки. Це свідчить про те, що утворення гідроген сульфіду СВБ має більший вплив на дистальні відділи слизової оболонки товстої кишки [92].

Гідроген сульфід нейтралізується також відновленим глутатіоном, який є антиоксидантом. Він складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину. Може існувати в окисненій (Glu-S–S-Glu) і відновленій (Glu-SH) формі. Остання захищає SH-групи білків від окиснення різними окисниками. Механізм захисту

полягає в окисненні SH-групи глутатіону з утворенням окисненої форми та збереженням SH-груп білків у активній відновленій формі. Глутатіон відіграє важливу роль у зв'язуванні вільних радикалів, відновленні пероксиду водню та інших пероксидів, що запобігає розвиткові вільнорадикальних процесів. Він бере участь у транспорті амінокислот крізь плазматичні мембрани ентероцитів та інших клітин (γ-глутамілтрансферазний цикл). Глутатіон діє поетапно на глутамат, цистеїн і гліцин за участю глутаматцистеїнлігази та глутатіонсинтетази (рис. 8).

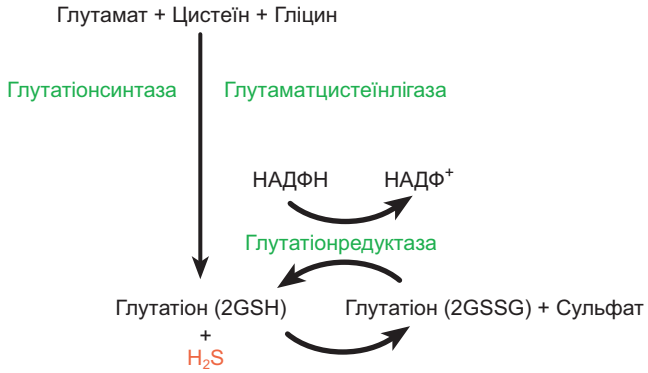

Рис. 8. Схема дії глутатіону в клітинах кишечника [92]: GSSG – окиснений глутатіон

Fig. 8. The scheme of glutathione action in the intestine cells [92]: GSSG – glutathione oxidation

Глутатіонредуктаза – фермент, який відновлює дисульфідні зв'язки окисненого глутатіону (GSSG) до його сульфгідрильної форми GSH. Відновлення глутатіону відбувається за рахунок енергії НАДФН, що утворюється в пентозному циклі [92]. Глутатіонредуктаза може спричиняти окисний стрес. Цей фермент є енергозалежний і підтримує рівень відновленого глутатіону.

Шлях утилізації гідроген сульфіду в організмі людини до кінця не з'ясований. Вважають, що він обумовлений наявністю ферментів меркаптопіруваттрансферази і сульфітоксидази. Встановлено, що активність цих ферментів є значно нижчою у тканинах кишечника людей з ВК, порівняно зі здоровими, переважно у дистальному відділі кишечника, де ця хвороба прогресує [8].

Отже, гідроген сульфід, який продукується СВБ у кишечнику людини, інгібує цитохромоксидазу, процеси окиснення бутирату колоноцитами, руйнує клітини епітелію, сприяє розвиткові виразок і, в подальшому, запалення. Він також наявний у нетоксичних концентраціях у різних органах. Основним антиоксидантом, який знешкоджує гідроген сульфід, є відновлений глутатіон.

5. Загальна характеристика препаратів, які використовують під час захворювань кишечника

Основною метою використання антибіотиків під час захворювань кишечника є дія цих речовин на його мікробіоценоз. Під час застосування антибіотиків також необхідно враховувати аналіз мікробіоценозу фекалій і біоптатів кишечника хворих осіб. Дію антимікробних препаратів вивчають переважно на тваринних моделях.

Уперше тваринну модель колітів розробили R. Marcus і J. Watt на морських свинках, застосовуючи карагенан, щоб спричинити захворювання. Згодом коліт моделювали на інших тваринах (щурах, мишах, хом'яках, кроликах, мавпах) з використанням

різних речовин (декстран сульфат, амілопектин сульфат, тринітробензен сульфонова кислота), що обумовлювали розвиток захворювання [27, 69]. У 1974 р. S. C. Truelove і D. P. Jewell для полегшення перебігу захворювання кишечника уперше запропонували застосовувати антибіотики. S. C. Truelove і D. P. Jewell вводили тетрациклін, глюкозу/фізіологічний розчин, стероїди та вітаміни хворим ВК, у тридцяти шести зі 49 яких спостерігали зменшення симптомів захворювання [107].

Найпопулярнішими препаратами, які найчастіше випробовуються на тваринних моделях колітів, є метронідазол, ципрофлоксацин, гентаміцин, тобраміцин, неоміцин, стрептоміцин, ванкоміцин, тобраміцин, імпінемем, кліндаміцин, амоксицилін, рифаксимін, а також 5-аміносаліцилова кислота.

Одним із антибіотиків, який використовують для досліджень на тваринних моделях, а також для лікування виразкових колітів, є метронідазол. Проте його ефективність є маловивчена, що зумовило значний науковий інтерес.

Метронідазол – антипротозойний препарат, який також активний проти анаеробних мікроорганізмів. Це один із найбільше поширених антибіотиків, який застосовують під час анаеробної інфекції у медичній практиці [74, 75]. Використання клізми та свічок, які є способами доставки препаратів під час лікування інфекцій людини, може зменшувати дію цього препарату. Важливим також є термін його введення у кишечник, оскільки дія метронідазолу, як і інших антибіотиків, імовірно, найефективніша на ранніх етапах розвитку хвороби [20, 74, 75].

T. Gilat зі співавторами, даючи хворим перорально 1,35 г/добу метронідазолу або сульфасалазину під час гострого періоду виразкового коліту упродовж 28 днів, спостерігали зменшення симптоматики захворювання у 26% та 68% хворих, яких лікували метронідазолом і сульфасалазином, відповідно. Упродовж наступного року хворі отримували 0,6 г метронідазолу або 2 г сульфасалазину на добу. Метронідазол виявився ефективним після 12 місяців лікування, побічних дій не спостерігали [41]. Проте відомо, що він здатний спричиняти периферичну нейропатію під час тривалого використання. Подібну дію має одночасне застосування метронідазолу з тобраміцином [41, 66]. S. Lewis і співавтори показали, що після застосування метронідазолу хворим на ВК вміст СВБ у їхніх фекаліях зменшувався [54].

Ефективним антибіотиком для лікування шлунково-кишкових інфекцій є ципрофлоксацин, який використовується для лікування хвороби Крона [20]. Його застосовують для профілактики колітів тварин, проте для лікування він не ефективний [44, 64, 65, 86]. Натомість поєднання цього антибіотика з метронідазолом дає позитивний результат. Ципрофлоксацин – це фторхінолон, який добре адсорбується кишечником і активний щодо грамнегативних факультативних анаеробів та мікроаерофілів (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*). Він також активний щодо грампозитивних бактерій, зокрема *Enterococcus faecalis* [20]. Інші дослідження показали, що використання ципрофлоксацину упродовж шести місяців не спричиняє ендоскопічних чи гістологічних змін тканин кишечника, сироватки хворих ВК на початку лікування ципрофлоксацином містили високу концентрацію IgG, IgM та IgA до *E. coli*, *Proteus mirabilis* та *Klebsiella pneumonia*, а після лікування рівень IgG до *E. coli* зменшився. Ймовірно, ципрофлоксацин є більш ефективним для *E. coli*, ніж для інших мікроорганізмів [66, 67, 108].

Серед антибіотиків, які випробовуються на тваринах, найефективнішими на кишкові мікроорганізми є гентаміцин, тобраміцин, неоміцин та стрептоміцин [20]. Вони активні проти грамнегативних факультативних анаеробів, зокрема *E. coli*, які

є коменсалами, умовно-патогенними бактеріями кишечника [12, 20]. Проте ці аміноглікозидні антибіотики є не дуже ефективними під час лікування та профілактики коліту людини.

Ванкоміцин – антибактеріальний глікопептидний антибіотик, який не адсорбується у кишечнику, активний проти грампозитивних коків і деяких анаеробних мікроорганізмів. Його використання не є ефективним під час поєднання з тобраміцином, але з імпінememом дає позитивний результат. H. C. Rath встановив, що одночасне застосування ванкоміцину й імпінемему є ефективним під час профілактики та лікування коліту у щурів і мишей [86]. Під час лікування гострого виразкового коліту за перорального застосування 2 г ванкоміцину на добу позитивного ефекту не встановлено [20].

Кліндаміцин активний щодо грампозитивних коків і багатьох анаеробних мікроорганізмів. Проте цей антибіотик спричиняє діарею тому його застосування обмежене. Кліндаміцин негативно впливає на мікробіоценоз кишечника. Встановлено, що він зменшує інтенсивність утворення виразок у кишечнику морських свинок [74, 75].

Амоксицилін – антибіотик широкого спектру дії, який добре адсорбується, легко дифундує через тканини й активний проти грамнегативних та грампозитивних бактерій [20]. Є дані про застосування амоксициліну та клавуланової кислоти щурам під час лікування колітів [20]. Препарати цих антибіотиків застосовували упродовж п'яти днів для лікування людей із гострою формою коліту, після чого спостерігали зменшення важкості захворювання. Вважають, що триметропримсульфаметоксазол є більш ефективним під час лікування важких форм виразкових колітів, ймовірно, через те, що він виявляє антифолієву (імунодепресивну) дію [67].

Тобраміцин застосовують під час лікування гострих захворювань кишечника. Після семиденного курсу лікування у 74% хворих на ВК, які приймали препарат перорально, на 28-й день наступала стадія ремісії [12]. Інші дослідження показали, що застосування тобраміцину упродовж 12 та 24 місяців не було ефективним для грамнегативних видів, зокрема *E. coli* [56].

Рифаксимін – антибіотик нового покоління, який ефективний у кишечнику, похідний рифаміцину. Рифаксимін не адсорбується кишечником [11, 42, 88, 109], тому його виявляють у фекаліях у високих концентраціях [46]. Діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії товстої кишки [88, 109]. Цей антибіотик активний щодо бактерій *E. coli*, представників родів *Salmonella* і *Shigella*, тому, як і ципрофлоксацин, його застосовують для лікування діареї [46, 103].

Рифаксимін використовують у поєднанні з ципрофлоксацином під час лікування поухітів [88, 109]. Є дані про його застосування під час виразкового коліту [88, 60]. Під час дослідження 31 особи з м'яким і помірним, переважно лівобічним виразковим колітом, яким призначали 400 мг антибіотика двічі на добу упродовж 10 днів, спостерігали полегшення перебігу хвороби [60].

F. Rizzello та співробітники досліджували дію рифаксиміну і використовували його для лікування виразкових колітів. Встановлено зниження рівня важкості захворювання у 64% людей після застосування цього антибіотика [88]. В інших дослідженнях хворим призначали 1,8 г рифаксиміну щодня упродовж 10 днів. Після цього встановлено значну інгібуючу дію цього антибіотика на мікробіоценоз кишечника, зокрема лактобактерій, біфідобактерій, бактероїдів та *Clostridium perfringens* [11]. Проте після припинення застосування антибіотика через 25 днів кількість цих мікроорганізмів нормалізувалась. Вважають, що рифаміксин є найефективнішим для лікування виразкового коліту [20].

Для лікування людей з ВК також використовують 5-аміносаліцилову кислоту (5-АСК), що призводить до зниження концентрації гідроген сульфіду у фекаліях [78, 79]. Терапевтична доза 5-АСК, яка зумовлює зниження концентрації H_2S у кишечнику, становить 18,75 мМ [20, 92]. Виникнення виразкового коліту у тварин, які одночасно отримували 5-АСК і N-ацетилцистеїн, було виявлене рідше, порівняно з тими, що отримували тільки 5-АСК [101].

Лікування антимікробними препаратами зменшує інтенсивність запалення слизової оболонки та сприяє одужанню. Проте СВБ, які відіграють важливу роль у розвитку ВК, можуть бути наявними у незначній кількості упродовж усього життя людини. Після припинення дії антибіотиків на СВБ і відновлення епітелію товстої кишки їхня колонізація знову може збільшитися, що зумовлюватиме, ймовірно, рецидив захворювання [38, 39].

Встановлено, що *Desulfovibrio desulfuricans*, виділені від хворих людей із ВК, стійкі до протимікробних препаратів [34]. Тому клінічна дія цих препаратів під час лікування може не мати очікуваного результату [79].

У клінічній практиці антибіотики переважно не використовуються під час гострого виразкового коліту. Докази їхньої ефективності для тваринних моделей і людей не є переконливими [13, 14, 24, 25, 55].

Проблеми застосування антибіотиків під час виразкового коліту [20]:

1. конкретні види бактерій, що беруть участь у розвитку колітів, невідомі, тому важко підібрати ефективний антибіотик для лікування;
2. бактерії, що, ймовірно, зумовлюють захворювання, можуть належати до складу біоплівки на поверхні слизової оболонки кишечника;
3. терапевтичні дози антибіотиків можуть не досягати місця призначення;
4. виникнення стійкості мікроорганізмів, особливо під час тривалого застосування;
5. вплив антибіотиків на нормальний мікробіоценоз і порушення бар'єрної стійкості макроорганізму до патогенів;
6. застосування антибіотиків є найефективнішим лише на початку захворювання;
7. побічна дія антибіотиків.

Як уже згадувалось, упродовж останніх років з виразковими колітами пов'язували багато видів мікроорганізмів, але досі точно не відомо, які саме бактерії беруть участь у виникненні цього захворювання [39, 40, 92]. Оскільки збудник захворювання невідомий, то й не встановлена його чутливість до антибіотиків. Ще одна важлива проблема під час застосування антибіотиків для лікування виразкового коліту – бактерії, що спричиняють захворювання, можуть бути наявними на поверхні епітелію, утворюючи стійкі до антибіотиків біоплівки [4]. Крім того, не встановлено, як саме антибіотики діють на біоплівки бактерій слизової оболонки кишечника. Багато препаратів (тобраміцин, рифаміксин і ванкоміцин) не всмоктуються кишечником, тому не досліджена їхня взаємодія з поверхнею слизової. Антибіотики (зокрема метронідазол), що добре всмоктуються товстою кишкою, мають низьку концентрацію у кишечнику, і мікроорганізми можуть набувати стійкості до них [20].

Інші важливі проблеми, які обумовлюють розвиток резистентності бактерій до антибіотиків, – тривале використання цих сполук і їхня побічна дія на організм людини [14, 24]. Слід врахувати тривалість застосування певного антибіотика та форму захворювання. Дослідження на тваринах показують, що ці речовини є найбільш ефективними на початкових стадіях розвитку виразкового коліту [25].

Крім того, антибіотики негативно впливають на нормальний мікробіоценоз, порушуючи його якісний і кількісний склад. Тому більш ефективним для профілактики і лікування кишкових розладів, імовірно, є використання пробіотиків [20]. Із терапевтичною метою корегують мікробіоценоз кишечника, вилучаючи сульфат із раціону харчування і заселяючи метаногенних, молочнокислих бактерій, очищають його від гідроген сульфіду [20, 92].

Пробіотики – препарати на основі живих мікроорганізмів, які підтримують гомеостаз кишечника за рахунок нормалізації складу мікробіоценозу (рис. 9). Вони містять корисні бактерії або дріжджі, найчастіше молочнокислі бактерії (родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*) [51, 87,109].

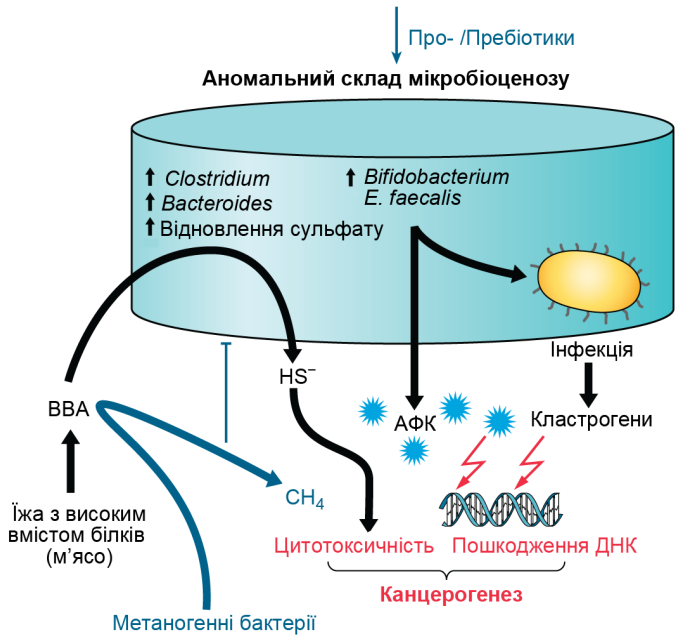

Рис. 9. Корекція мікробіоценозу кишечника людини пробіотиками [100]: ВВА – високий вміст амінокислот; АФК – активні форми кисню; сині стрілки вказують на можливу терапевтичну дію (корекція загального дисбактеріозу (про/пребіотики) або заселення метаногених бактерій, продукти метаболізму яких не шкідливі для організму господаря

Fig. 9. Correction of intestinal human microbiocenosis by probiotics [100]: BBA – high content of amino acids; АФК – reactive oxygen species; blue arrows the indicate the possible therapeutic effects (correction of total dysbiosis (pro/prebiotics) or settlement of methane bacteria whose metabolic products do not harm the host organism

Інтенсивно досліджують дію пробіотиків під час виникнення і розвитку виразкового коліту в людей. Зокрема, вивчають вплив препарату, який складається з трьох видів біфідобактерій, чотирьох лактобактерій і стрептококів [109]. Його додавали до харчових продуктів для людей із виразковими колітами у стані ремісії упродовж 12 місяців. Хворим призначали 6 г пробіотика на день, що містили 5×10^{11} клітин/грам препарату. У результаті проведення мікробіологічного аналізу фекалій встановили збільшення кількості бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* на кілька порядків упродовж усього часу застосування. Чисельність

інших видів бактерій кишечника, зокрема клостридій, бактероїдів та ентеробактерій, суттєво не змінювалась. Встановлено зниження рівня важкості захворювання та покращення стану здоров'я у п'ятнадцяти з двадцяти осіб, тоді як у чотирьох із них спостерігали рецидив. Цей пробіотик згодом був використаний в інших дослідженнях для лікування поухіту. У сімнадцяти з двадцяти хворих спостерігали стан ремісії упродовж дев'яти місяців під час застосування пробіотика. У цих осіб рецидивів не виявляли [13, 14]. У біоптатах товстого кишечника хворих поухітом кількість лактобактерій зменшувалася [23].

Встановлено, що лактобактерії запобігають виникненню коліту у мишей IL-10 [47, 64]. Вони також зменшують ризик виникнення колітів, індукованих оцтовою кислотою або метотрексатом, у щурів [23, 68]. Бактерії *Lactobacillus plantarum* 229V використовували з профілактичною метою та для лікування гострих колітів мишей IL-10. Дослідження показали, що пробіотик послаблює запальний процес, зумовлює зниження концентрації IgG слизової кишечника. Також встановлено, що бактерії *Lactobacillus plantarum* виконують захисну функцію у кишечнику під час розвитку коліту мишей IL-10 [47, 99].

У кишечнику людей з ВК виявлена менша кількість лактобацил і біфідобактерій, порівняно зі здоровими. Припускають, що ці бактерії виконують захисну функцію та запобігають виникненню виразкових колітів [93].

Мікробіологічні й імунологічні механізми дії пробіотиків під час виразкових колітів малодосліджені. Пробіотики здатні знижувати ризик виникнення виразкового коліту [20].

Отже, для лікування колітів застосовують антибіотики, які впливають на анаеробні мікроорганізми кишечника. Поєднання деяких антибіотиків (ванкоміцину й імпінемему) є більш дієвим. Найчастіше використовують метронідазол, кліндаміцин та ципрофлоксацин. Ефективним є також одночасне застосування ванкоміцину та імпінемему. Вони активні проти анаеробних мікроорганізмів, а також грампозитивних бактерій. Антибіотикотерапія не завжди запобігає виникненню чи покращенню перебігу захворювання.

Застосування пробіотиків під час лікування та профілактики колітів сприяє нормалізації мікробіоценозу кишечника, полегшенню перебігу хвороби та знижує ризик її появи.

ВИСНОВКИ

Сульфатвідновлювальні бактерії належать до нормального мікробіоценозу кишечника людини. Кількість цих мікроорганізмів залежить від складу та якості їжі, яку вона споживає. Надмірне використання сульфатів призводить до збільшення чисельності СВБ та їх конкурування з метаногенами за молекулярний водень. Використання H_2 у товстому кишечнику може відбуватися кількома шляхами: за участю сульфатвідновлювальних, метаногених і ацетогенних бактерій. Мікробіоценоз кишечника людей, які мешкають на різних географічних територіях, відрізняється співвідношенням і кількістю сульфатвідновлювальних, метаногенних та інших мікроорганізмів.

Дисиміляційне відновлення сульфату СВБ і утворення ними гідроген сульфіду у просвіті кишечника можуть спричинити різноманітні запальні процеси, зокрема виразковий коліт. Гідроген сульфід – основний продукт метаболізму СВБ, який є цитотоксичним і канцерогенним. Збільшення концентрації цієї сполуки призводить до

інгібування інтенсивності його детоксикації у слизовій оболонці, процесів окиснення бутирату і, як наслідок, виникнення запалення епітелію товстої кишки.

Виразковий коліт – одне з найпоширеніших гострих захворювань кишечника людини. Причини його виникнення малодосліджені. Ймовірно, розвиток цього захворювання залежить від харчування людини, а також від якісного та кількісного складу мікробіоценозу кишечника. Імунна відповідь організму людини визначається його генетичними особливостями. Ймовірно, продукти метаболізму СВБ, зокрема гідроген сульфід, можуть зумовити пошкодження цілісності епітеліального бар'єру клітин товстої кишки і спричиняти розвиток хвороби. В окремих випадках ВК виникає як результат реакції організму на бактерії-коменсали. У хворих виразковим колітом значно збільшений рівень IgG, спрямованих проти нормального мікробіоценозу.

Для лікування ВК, особливо на початкових стадіях, використовують такі антибіотики: метронідазол, кліндаміцин, ципрофлоксацин і поєднання ванкоміцину/імпінемему. Проте у багатьох випадках вони не є ефективними, оскільки збудник захворювання досі невідомий, неможливо визначити антимікробний препарат і його терапевтичну дозу. Застосування пробіотиків як засобів для профілактики і лікування ВК є необхідним для нормалізації мікробіоценозу, його взаємодії з імунною системою, властивостей метаболізму кишечника загалом.

1. *Асауленко Л.Г., Пуріш Л.М., Козлова І.П.* Етапи формування біоплівки сульфатвідновлювальними бактеріями. **Мікробіол. журн**, 2004; 66(3): 72–79.
2. *Кушкевич І.В.* Сульфатвідновлювальні бактерії кишечника людини. І. Дисиміляційне відновлення сульфату. **Біологічні студії/Studia Biologica**, 2012; 6(1): 149–180.
3. *Перетятко Т., Галушка А., Гнатуш С.* та ін. Використання органічних сполук сульфатвідновлювальними бактеріями роду *Desulfovibrio*. **Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Біол**, 2006; 18: 157–160.
4. *Anwar H., Dasgupta M.K., Costerton J.W.* Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. **Antimicrob. Ag. Chemother**, 1990; 34: 2043–2046.
5. *Aslam M., Batten J.J., Florin T.H.J.* et al. Hydrogen sulphide induceddamage to the mucosal barrier in the rat. **Gut***,* 1992; 33: 69.
6. *Attene-Ramos M.S., Wagner E.D., Gaskins H.R., Plewa M.J.* Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. **Mol. Cancer Res**, 2007; 5: 455–459.
7. *Bamba T., Matsuda H., Endo M., Fujiyama Y.* The pathogenic role of *Bacteroides vulgatus* in patients with ulcerative colitis. **J. Gastroenterol**,1995; 30(8): 45–47.
8. *Barton L.L.*, *Hamilton W.A.* **Sulphate-reducing Bacteria**. Environmental and Engineered. Cambridge University Press, 2007; 553 p.
9. *Baskar R., Li L., Moore P.K.* Hydrogen sulfide-induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells. **FASEB J**, 2007; 21: 247–255.
10. *Breznak J.A., Switzer J.M.* Acetate synthesis from H_2 plus CO_2 by termite microbes. **Appl. Environ. Microbiol**, 1986; 52: 623–630.
11. *Brigidi P., Swennen E., Rizzello F.* et al. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiotia in patients with ulcerative colitis. **J. Chemotherapy**, 2002; 14: 290–295.
12. *Burke D., Axon A.* Adhesive *E. coli* in inflammatory bowel disease and infective diarrhoea. **BMJ**, 1988; 297: 102–104.
13. *Campieri M., Gionchetti P.* Bacteria as the cause of ulcerative colitis. **Gut**, 2001; 48: 132–135.
14. *Campieri M., Gionchetti P.* Probiotics in inflammatory bowel disease: New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? **Gastroenterology**, 1999; 116: 1246–1260.
15. *Chadwick V.S.* Etiology of chronic ulcerative colitis and Crohn's disease. In: **The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology and Disease.** S.F. Phillips J.H. Pemberton, R.G. Shorter R.G. ed. Raven Press Ltd, New York, 1991; 445–463.

16. *Christl S.U., Gibson G.R., Murgatroyd P.R.* et al. Impaired H_2 metabolism in pneumatosis cystoides intestinalis. **Gastroenterology**, 1991; 100: 203.
17. *Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H.* Production, excretion and metabolism of hydrogen in the large intestine. **Gastroenterology**, 102: 1269–1277.
18. *Cohavy O., Bruckner D., Gordon L.K.* et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. **Infect. Immun**, 2000; 68: 1542–1548.
19. *Croucher S.C., Houston A.P., Bayliss C.E., Turner R.J.* Bacterial populations associated with different regions of the human colon wall. **Appl. Environ. Microbiol**, 1983; 45: 1025–1033.
20. *Cummings J.H., Macfarlane G.T., Macfarlane S.* Intestinal Bacteria and Ulcerative Colitis. **Curr. Issues Intest. Microbiol.**, 2003; 4: 9–20.
21. *Deplancke B., Gaskins H.R.* Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. **Am. J. Clin. Nutr**, 2001; 73: 1131–1141.
22. *Duffy M., O'Mahony L., Coffey J.C.* et al. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. **Dis. Colon. Rectum**, 2002; 45: 384–388.
23. *Fabia R, Ar'Rajab A., Johansson M.-L.* et al. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. **Digestion**, 1993; 54: 248–255.
24. *Farrell R.J., LaMont J.T.* Microbial factors in inflammatory bowel disease. **Gastroenterol. Clin. North Am**, 2002; 31: 41–62.
25. *Farrell R.J., Peppercorn M.A.* Ulcerative colitis. **Lancet,** 2002; 359: 331–340.
26. *Finkelstein J.D.* Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. **J. Nutr**, 2006; 136: 1750–1754.
27. *Fiocchi C.* Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology**, 1998; 115: 182–205.
28. *Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L.* The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. **Gastroenterology**, 2006; 131: 259–271.
29. *Fite A., Macfarlane G.T., Cummings J.H.* et al. Identification and quantitation of mucosal and faecal desulfovibrios using real time polymerase chain reaction. **Gut**, 2004; 53: 523–529.
30. *Florin T.H.* Hydrogen sulphide and total acid-volatile sulphide in faeces, determined with a direct spectrophotometric method. **Clin. Chim. Acta**, 1991; 196: 127–134.
31. *Florin T.H.J., Gibson G.R., Neale G., Cummings J.H.* A role for sulphate-reducing bacteria in ulcerative colitis? **Gastroenterology**, 1990; 98: 170.
32. *Florin T.H.J., Neale G., Gibson G.R.* et al. Metabolism of dietary sulphate: absorption and excretion in humans. **Gut**, 1991; 32: 766–773.
33. *Florin T.H.J., Neale G., Goretski S., Cummings J.H.* The sulfate content of foods and beverages. **J. Food Comp. Analysis**, 1993; 6: 140–151.
34. *Fox J.G., Dewhirst F.E., Fraser G.J.* et al. Intracellular *Campylobacter*-like organism from ferrets and hamsters with proliferative bowel disease is a *Desulfovibrio* sp. **J. Clin. Microbiol**, 1994; 32: 1229–1237.
35. *Gardiner K.R., Halliday M.I., Barclay G.R.* et al. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease. **Gut**, 1995; 36: 897–901.
36. *Ge Y., Konrad M.A., Matherly L.H., Taub J.W.* Transcriptional regulation of the human cystathionine beta-synthase-1b basal promoter: synergistic transactivation by transcription factors NF-Y and Sp1/Sp3. **Biochem. J**, 2001; 357: 97–105.
37. *Giaffer M.H., Holdsworth C.D., Duerden B.I.* The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique. **Med. Microbiol**, 1991; 35: 238–243.
38. *Gibson G.R., Cummings J.H., Macfarlane G.T.* Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of health subjects and patients with ulcerative colitis. **FEMS Microbiol. Ecol**, 1991; 86: 103–112.
39. *Gibson G.R., Macfarlane G.T., Cummings J.H.* Sulphate reducing bacteria and hydrogen metabolism in the human large intestine. **Gut**, 1993; 34: 437–439.

40. *Gibson G.R., Macfarlane S., Macfarlane G.T.* Metabolic interactions involving sulphate-reducing and methanogenic bacteria in the human large intestine. **FEMS Microbiol. Ecol**, 1993; 12: 117–125.
41. *Gilat T., Leichtman G., Delpre G.* et al. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. **J. Clin. Gastroenterol**, 1989; 11: 392–395.
42. *Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A.* et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. **Aliment. Pharmacol. Ther**, 1999; 13: 713–718.
43. *Guarner F., Malagelada J.R.* Gut flora in health and disease. **Lancet**, 2003; 361: 512–519.
44. *Hans A.U., Scholmerich J., Gross V., Falk W*. The role of the resident intestinal flora in acute and chronic dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol**, 2000; 12: 267–273.
45. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A.* et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, 2001; 291: 881–884.
46. *Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E.* et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. **Antimicrob. Ag. Chemother**, 2000; 44: 2205–2206.
47. *Kennedy R.J., Hoper M., Weir H.* et al. Probiotic therapy stabilises the gut mucosal barrier in the IL-10 knockout model of mouse colitis. **Br. J. Surg**, 2000; 87: 669–670.
48. *Kleessen B., Kroesen A.J., Buhr H.J., Blaut M.* Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. **Scand. J. Gastroenterol**, 2002; 37: 1034–1041.
49. *Kraus J.P., Oliveriusova J., Sokolova J.* et al. The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms. **Genomics**, 1998; 52: 312–324.
50. *Kristiansson J.K., Schonheit P., Thauer R.K.* Different Ks values for hydrogen of methanogenic bacteria and sulfate reducing bacteria: an explanation for the apparent inhibition of methanogenesis by sulfate. **Arch. Microbiol**, 1982; 131: 278–282.
51. *Kruis W., Schutz E., Fric P.* et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. **Aliment. Pharmacol. Ther**, 1999; 11: 853–858.
52. *Levitt M.D., Furne J., Springfield J.* et al. Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. **J. Clin. Invest**, 1999; 104: 1107–1114.
53. *Levonen A.L., Lapatto R., Saksela M., Raivio K.O.* Human cystathionine gamma-lyase: developmental and in vitro expression of two isoforms. **Biochem. J**, 2000; 347: 291–295.
54. *Lewis S., Brazier J., Beard D.* et al. Effects of metronidazole and oligofructose on faecal concentrations of sulphate-reducing bacteria and their activity in human volunteers. **Scand. J. Gastroenterol**, 2005; 40: 1296–1303.
55. *Linskens R.K., Huijsdens X.W., Savelkoul P.H.M.* et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. **Scand. J. Gastroenterol**, 2001; 36: 29–40.
56. *Lobo A.J., Burke D.A., Sobala G.M., Axon A.T.R*. Oral tobramycin in ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. **Aliment. Pharmacol. Ther**, 1993; 7: 155–158.
57. *Loftus E.V., Silverstein M.D., Sandborn W.J.* et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940– 1993: incidence, prevalence, and survival. **Gut**, 2000; 46: 336–343.
58. *Loubinoux J.*, *Mory F.*, *Pereira I.A.*, *Le Faou A.E.* Bacteremia caused by a strain of *Desulfovibrio* related to the provisionally named *Desulfovibrio fairfieldensis*. **J. Clin. Microbiol**, 2000; 38: 931–934.
59. *Lovley D.R., Klug M.J.* Sulfate-reducers can outcompete methanogens at freshwater sulfate concentrations. **Appl. Environ. Microbiol**, 1983; 45: 187–192.
60. *Lukas M., Konecny M., Zboril V*. Rifaximin in patients with mild to moderate activity of ulcerative colitis: An open label study. **Gastroenterology**, 2002; 122: 434.

61. *Macfarlane S., Dillon J.F.* Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. **J. Appl. Microbiol**, 2007; 102: 1187–1196.
62. *Macfarlane S., Hopkins M.J., Macfarlane G.T*. Bacterial growth and metabolism on surfaces in the large intestine. **Microb. Ecol. Hlth. Dis**, 2000; 2: 64–72.
63. *Macpherson A., Khoo U.Y., Forgacs I.* et al. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. **Gut**, 1996; 38: 365–375.
64. *Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D.* et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. **Gastroenterology**, 1999; 116: 1107–1114.
65. *Madsen K.L., Doyle J.S., Tavernini M.M.* et al. Antibiotic therapy attenuates colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. **Gastroenterology**, 2000; 118: 1094–1105.
66. *Mantzaris G.J., Archavlis E., Christoforidis P.* et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. **Am. J. Gastroenterol**, 1997; 92: 454–456.
67. *Mantzaris G.J., Petraki K., Archavlis E.* et al. A prospective randomised controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. **Scand. J. Gastroenterol**, 2001; 36: 971–974.
68. *Mao Y., Nobaek S., Kasravi B.* et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexateinduced enterocolitis in rats**. Gastroenterology**, 1996; 111: 334–344.
69. *Marcus R., Watt J.* Ulcerative disease of the colon in laboratory animals induced by pepsin inhibitors. **Gastroenterology**, 1974; 67: 473–483.
70. *Matsuda H., Fujiyama Y., Andoh A.* et al. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. **J. Gastroenterol. Hepatol**, 2000; 15: 61–68.
71. *Moehle C., Ackermann N., Langmann T.* et al. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. **J. Mol. Med**, 2006; 84: 1055–1066.
72. *Montgomery S.M., Morris D.L., Thompson N.P.* et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds: national longitudinal birth cohort. **Br. Med. J**, 1998; 316: 1058–1059.
73. *Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M.* et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. **Gastroenterology**, 1990; 98: 694–702.
74. *Onderdonk A.B*. Role of the intestinal microflora in ulcerative colitis. In: **Human Intestinal Microflora in Health and Disease.** D.J. Hentges ed. Academic Press, London, 1983; 481–493.
75. *Onderdonk A.B., Hermos J.A., Dzink J.L., Bartlett J.G.* Protective effect of metronidazole in experimental ulcerative colitis. **Gastroenterology**, 1978; 74: 521–526.
76. *Pacifici G.M., Romiti P., Santerini S., Giuliani L.* S-methyltransferases in human intestine: differential distribution of the microsomal thiol methyltransferase and cytosolic thiopurine methyltransferase along the human bowel. **Xenobiotica**, 1993; 23: 671–679.
77. *Pathmakanthan S., Thornley J.P., Hawkey C.J*. Mucosally associated bacterial flora of the human colon: quantitative and species specific differences between normal and inflammed colonic biopsies. **Microb. Ecol. Hlth. Dis,** 1999; 11: 169–174.
78. *Pitcher M.C., Beatty E.R., Cummings J.H.* The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. **Gut**, 2000; 46: 64–72.
79. *Pitcher M.C., Cummings J.H.* Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? **Gut**, 1996; 39: 1–4.
80. *Podolsky D.K.* Inflammatory bowel disease. **N. Engl. J. Med**, 2002; 347: 417–429.
81. *Postgate J.R.* **The sulfate-reducing bacteria**. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1984; 199 p.
82. *Poxton I.R., Brown R., Sawyerr A., Ferguson A*. Mucosa-associated bacterial flora of the human colon. **J. Med. Microbiol**, 1997; 46: 85–91.

83. *Prins R.A., Lankhorst A.* Synthesis of acetate from CO_2 in the cecum of some rodents. **FEMS Microbiol. Letts**, 1977; 1: 255–258.
84. *Qi K., Lu C.D., Owens F.N.* Sulfate supplementation of Angora goats: sulfur metabolism and interactions with zinc, copper and molybdenum. **Small Ruminant Research**, 1993; 11: 209–225.
85. *Ramasamy S., Singh S., Taniere P.* et al. Sulfide-detoxifying enzymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol**, 2006; 291: 288–296.
86. *Rath H.C., Schultz M., Freitag R.* et al. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. **Infect. Immun**, 2001; 69: 227–2285.
87. *Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M.* et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. **Lancet**, 1999; 354: 636–639.
88. *Rizzello F., Gionchetti P., Venturi A.* et al. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis. **Eur. J. Clin. Pharmacol**, 1998; 54: 91–93.
89. *Roediger W.E.* The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? **Lancet**, 1980; 2: 712–715.
90. *Roediger W.E.W., Duncan A., Kapaniris O., Millard S*. Sulphide impairment of substrate oxidation in rat colonocytes: A biochemical basis for ulcerative colitis? **Clin. Sci**, 1993; 85: 1–5.
91. *Roediger W.E.W., Duncan S., Kapaniris O., Millard S.* Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: Implications for ulcerative colitis. **Gastroenterology**, 1993; 104: 802–809.
92. *Rowan F.E., Docherty N.G., Coffey J.C., O'Connell P.R.* Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis. **British Journal of Surgery**, 2009; 96: 151–158.
93. *Ruseler van Embden J.G.H., Schouten W.R., van Lieshout L.M.C*. Pouchitis: result of microbial imbalance? **Gut**, 1994; 35: 658–664.
94. *Sadlack B., Merz H., Schorle H.* et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. **Cell**, 1993; 75: 253–261.
95. *Saitoh S., Noda S., Aiba Y.* et al. *Bacteroides ovatus* as the predominant commensal intestinal microbe causing a systemic antibody response in inflammatory bowel disease. **Clin. Diagnost. Lab. Immunol**, 2002; 9: 54–59.
96. *Sartor R.B., Rath H.C., Sellon H.K*. Microbial factors in chronic intestinal inflammation. **Curr. Opin. Gastroenterol**, 1996; 12: 327–333.
97. *Satsangi J., Landers C.J., Welsh K.I.* et al. The presence of anti neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. **Inflamm. Bowel. Dis**, 1998; 4: 18–26.
98. *Schultsz C., Moussa M., van Ketel* et al. Frequency of pathogenic and enteroadherent *Escherichia coli* in patients with inflammatory bowel disease and controls. **J. Clin. Pathol**, 1997; 50: 573–579.
99. *Schultz M., Veltkamp C., Dieleman L.A*. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. **Inflamm. Bowel. Dis**, 2002; 8: 71–80.
100. *Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B.* Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiol Rev**, 2010; 90: 859–904.
101. *Siddiqui A., Ancha H., Tedesco D.* et al. Antioxidant therapy with N-acetylcysteine plus mesalamine accelerates mucosal healing in a rodent model of colitis. **Dig. Dis. Sci**, 2006; 51: 698–705.
102. *Smith L., Kruszyna H., Smith R.P.* The effect of methaemoglobin on the inhibition of cytochrome c oxidase by cyanide, sulfide or azide. **Biochem. Pharmacol**, 1977; 22: 47–50.
103. *Steffen R.* Rifaximin: A nonabsorbed antimicrobial as a new tool for treatment of travelers' diarrhea. **J. Travel Med**, 2001; 8: 34–39.

104. *Stein J., Schroder O., Milovic V., Caspary W.* Mercaptoproprionate inhibits butyrate uptake in isolated apical membrane vesicles of the rat distal colon. **Gastroenterology**, 1995; 108: 673–679.
105. *Strocchi A., Ellis C.J., Fume J.K., Levitt M.D.* Study of constancy of hydrogen-consuming flora of human colon. **Dig. Dis. Sci**, 1994; 39: 494–497.
106. *Takeuchi H., Setoguchi T., Machigashira M.* et al. Hydrogen sulfide inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest via an elevated p21 Cip1 level in Ca9-22 cells. **J. Periodontal Res**, 2008; 43: 90–95.
107. *Truelove S.C., Jewell D.P*. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. **Lancet,** 1974; 1: 1067–1070.
108. *Turunen U.M., Saarinen M., Farkkila M.A.* et al. Antibody responses to *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella*, *Pneumoniae* in ulcerative colitis during ciprofloxacin treatment. **Gastroenterology**, 1999; 116: 834.
109. *Venturi A., Gionchetti P. Rizzello F.* et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. **Aliment. Pharmacol. Ther**, 1999; 13: 1103–1108.
110. *Wallace J.L., Dicay M., McKnight W., Martin G.R.* Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. **FASEB J**, 2007; 21: 4070–4076.
111. *Walmsey R.S., Anthony A., Slim R.* et al. Absence of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Klebsiella pneumoniae* antigens within inflammatory bowel disease tissues. **J. Clin. Pathol**, 1998; 51: 657–661.
112. *Wang R.* Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? **FASEB J**, 2002; 16: 1792–1798.
113. *Wilson K., Mudra M., Furne J., Levitt M.* Differentiation of the roles of sulfide oxidase and rhodanese in the detoxification of sulfide by the colonic mucosa. **Dig. Dis. Sci**, 2008; 53: 277–283.
114. *Yang G., Cao K., Wu L., Wang R.* Cystathionine gamma-lyase overexpression inhibits cell proliferation via a H_2S-dependent modulation of ERK1/2 phosphorylation and p21Cip/WAK-1. **J. Biol. Chem**, 2004; 279: 49199–49205.
115. *Zinkevich V.V., Beech I.B.* Screening of sulfate-reducing bacteria in colonoscopy samples from healthy and colitic human gut mucosa. **FEMS Microbiol. Ecol**, 2000; 34: 147–155.
116. *Zoetendal E.G., VonWright A., Vilpponen-Salmela T.* et al. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. **Appl. Environ. Microbiol**, 2002; 68: 3401–3407.

SULFATE-REDUCING BACTERIA OF THE HUMAN INTESTINE II. THE ROLE IN THE DISEASES DEVELOPMENT

I. V. Kushkevych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
e-mail: ivan.kushkevych@gmail.com

The modern literature data on the role of microbiocenosis in the diseases of the large intestine of man are summarized. Special attention is paid to the sulfate-reducing bacteria role in ulcerative colitis development. The basic ways of hydrogen metabolism by sulfate-reducing bacteria in the large intestine are characterized. The influence and the action mechanism of the main product of the bacteria metabolism – hydrogen sulphide on cells are described. Antimicrobial drugs that are used during bowel diseases are characterized. The probiotics significance for the intestine diseases prevention and treatment is briefly described.

Keywords: sulfate-reducing bacteria, sulfates, hydrogen sulfide, disease, ulcerative colitis, intestinal microbiocenosis.

СУЛЬФАТВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ БАКТЕРИИ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА II. РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И. В. Кушкевич

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина
e-mail: ivan.kushkevych@gmail.com

Обобщены современные литературные данные о роли микробиоценоза в развитии заболеваний толстого кишечника человека. Особое внимание обращено на участие сульфатвосстанавливающих бактерий в развитии язвенных колитов. Охарактеризованы основные пути метаболизма молекулярного водорода сульфатвосстанавливающими бактериями кишечника. Описано влияние и механизм действия основного продукта метаболизма этих микроорганизмов – сероводорода на клетки. Дана характеристика антимикробных препаратов, используемых при заболеваниях кишечника. Кратко охарактеризованы значения пробиотиков для профилактики и лечения болезней кишечника.

Ключевые слова: сульфатвосстанавливающие бактерии, сульфаты, сульфид, заболевания, язвенные колиты, микробиоценоз кишечника.

Одержано: 12.04.2012