



# Ентерогеморагічні ешерихії як небезпечні результати еволюції мікроорганізмів на сучасному етапі розвитку харчових технологій

<sup>1</sup>**В.І. Слободкін, кандидат мед. наук, доцент,**

<sup>1</sup>**С.М. Куріло, доктор мед. наук, професор**

<sup>2</sup>**Н.Г. Шелкова, кандидат мед. наук, доцент**

<sup>3</sup>**В.М. Левицька, кандидат біол. наук, провідний наук. співробітник**

<sup>1</sup>Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

<sup>3</sup>Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І. Медведя

**Резюме.** В огляді наведено дані про вплив природних, техногенних і соціальних факторів на еволюцію ешерихій. Дана оцінка впливу сучасних харчових технологій на рівень патогенності мікроорганізмів. Стисло описані спалахи інфекційних захворювань, спричинених ЕНЕС, та профілактичні заходи.

**Ключові слова:** ентерогеморагічні кишкові палички, еволюція, кишкові інфекції, харчові технології.

**Резюме.** В обзоре представлены данные о влиянии природных, техногенных и социальных факторов на эволюцию эшерихий. Дана оценка влияния современных пищевых технологий на уровень патогенности микроорганизмов. Кратко описаны вспышки инфекционных заболеваний, вызванных ЕНЕС, и профилактические мероприятия.

**Ключевые слова:** энтерогеморагические кишечные палочки, эволюция, кишечные инфекции, пищевые технологии.

**Summary.** In a review information is presented about influence of natural, technogenic and social factors on the evolution of *Escherichia*'s. The estimation of influence of modern food technologies is given on the level of pathogenicity of microorganisms. The flashes of infectious diseases are briefly described, caused EHEC, and prophylactic measures.

**Keywords:** enterohemorrhagic *Escherichia coli*, evolution, enteroides, food technologies.

Наприкінці травня 2011 року в Європі виник один з найбільших зареєстрованих спалахів інфекційних захворювань, спричинених ентерогеморагічними штамами *E. coli* (ЕНЕС). Перші відомості про випадки захворювання серед жителів Німеччини надійшли до ВООЗ 22 травня 2011 р., а 4-те липня 2011 р. президент інституту ім. Роберта Коха (Німеччина) Райнхард Бургер проголосив днем завершення епідемії [44]. Характерними клінічними особливостями даної інфекції були геморагічний коліт, гемолітико-уремічний синдром (ГУС) та неефективність застосування антибіотиків.

Епідемія досить швидко охопила населення Німеччини, а потім поширилася на інші країни Європи і перекинулася на Сполучені Штати Америки та Канаду. В Інституті імені Роберта Коха незабаром з'ясувалося, що епідемію викликали поки що малознайомі штами *E. coli* серотипу O104 : H4. Всього у 16 країнах було зафіксовано 4321 випадок інфекції. Понад 800 захворілих перенесли особливо важку форму хвороби, яка супроводжувалася ускладненням, відомим як ГУС. Жертвами епідемії

стали 50 чоловік, 48 з них були жителями Німеччини, ще двоє померли у Швеції та США [1, 2, 3].

Що ж стало причиною того, що окремі різновиди кишкових паличок виявилися надзвичайно небезпечними для людей? Адже відомо, що кишкові палички є однією з найважливіших складових нормальної мікрофлори кишечника людини і теплокровних тварин. Вони приносять користь організму хазяїна, запобігаючи розмноженню патогенних мікроорганізмів у кишечнику, синтезуючи деякі вітаміни тощо. Зникнення або суттєве зменшення кількості кишкових паличок розцінюється як порушення мікробіоценозу кишечника (дисбактеріоз або дисбіоз). *E. coli* живуть не лише в шлунково-кишковому тракті. Здатність протягом тижнів чи навіть місяців виживати у навколишньому середовищі робить їх важливим індикатором санітарно-гігієнічного стану довкілля, зокрема процесів виробництва і реалізації харчових продуктів.

Мікроорганізми з'явилися на Землі близько 3,9 — 3,5 млрд. років тому. Дотепер вже описано приблизно десять тисяч їхніх видів. Більшість існуючих у природі мікроорганізмів на штучних сере-

довищах не ростуть (некультивовані мікроби). З числа мікроорганізмів, що населяють нашу планету і контактують з людиною, науці за різними даними відомі від 1 — 3 % до 15 % [4, 5]. Тобто сьогодні обсяг наших знань стосовно значущих для здоров'я людства мікроорганізмів можна порівняти з "вершечком айсберга".

У процесі тривалої еволюції бактерії освоїли фактично усі відомі біохімічні процеси. Великою мірою це стало можливим завдяки горизонтальному переносу генів. Генетичний апарат бактерій представлено єдиною хромосомою — кільцевою молекулою ДНК та носіями позахромосомної генетичної інформації, до яких відносяться плазміді (невеликі замкнуті в кільце молекули ДНК, здатні до незалежної реплікації), вільні молекули ДНК та помірні бактеріофаги. Вони кодують механізми стійкості до антибіотиків та інших несприятливих чинників, здатність до синтезу окремих ферментів, токсинів, клітинних структур (наприклад, фімбрії) тощо. Горизонтальний перенос генів реалізується здебільшого саме через носіїв позахромосомної генетичної інформації.

Плазміді можуть досить вільно змінювати хазяїна, причому необхідною умовою їх проникнення в клітину є специфічна рецепторна взаємодія плазміді з клітинною стінкою бактерії-реципієнта, іноді дуже далекої таксономічно від бактерії-донора. Це явище називають кон'югацією, вона сприяє обміну корисними ознаками за відсутності справжнього статевого процесу. Значення кон'югації чи не найбільше в природному горизонтальному переносі генів, цим шляхом передається переважна кількість генетичної інформації. Плазміді можуть ізолювано знаходитись у цитоплазмі або інтегрувати в хромосому шляхом гомологічної рекомбінації, потім залишати її, приєднавши до себе частину хромосомної ДНК, що в подальшому стане надбанням чергового реципієнта. Таким чином, плазміді стає носієм більш різноманітної генетичної інформації. Наприклад, патогенні властивості *Escherichia coli*, що контролюються плазмідими, пов'язані зі здатністю деяких бактерій до специфічної адгезії та інвазії в клітини слизової оболонки кишечника, а також з продукуванням екзотоксинів.

Бактерійна клітина може поглинати ДНК, що вільно перебуває у середовищі та включати її до свого геному. Це явище (трансформація) притаманне так званим компетентним клітинам, яких досить багато в популяції бактерій в кінці фази логарифмічного росту. Можливе штучне приведення бактеріальних клітин у стан компетентності. Цього можна досягти шляхом введення до середовища іонів кальцію, цезію, рубідію. Високу схильність до поглинання вільної ДНК з навколишнього середовища мають також L-форми бактерій чи протопласти (бактерії, що не мають клітинної стінки). Перехід бактерій до L-форми є адаптаційним, таким

чином вони уникають дії агентів, що спричиняють загибель бактеріальної клітини через руйнування клітинної стінки. В разі високої міри гомології з власною ДНК, бактерія-реципієнт може включати поглинуту ДНК до свого геному (хромосоми), що призводить до появи нових спадкових якостей, характерних для клітини-донора вільної ДНК.

У природних умовах також відбувається перенос генетичної інформації у вигляді бактеріальної ДНК за допомогою помірних фагів — трансдукція. В залежності від особливих властивостей помірних бактеріофагів трансдукція може бути загальною (неспецифічною) або специфічною. У разі загальної трансдукції фаг (а також пов'язаний з ним носій додаткової генетичної інформації) може інтегрувати в будь-яку ділянку бактеріальної хромосоми. Як результат цього, при звільненні бактеріофага з клітини можливий перенос найрізноманітніших генів бактерій. За специфічної трансдукції інтеграція можлива лише у визначену ділянку і в цьому випадку бактеріофаги переносять здебільшого ті гени, що розміщені біля специфічного локусу інтеграції. Помірні фаги здатні принести до клітин-реципієнтів фрагменти ДНК із хромосом інших бактерій або цілі плазміді.

Зміни, що їх зазнає генетичний апарат бактерій в результаті горизонтального переносу генів, є спадковими. Вони призводять до мутацій спочатку на рівні геному окремих бактерій (мікроеволюції), далі на рівні штаму або виду (макроеволюції) і врешті до виникнення таксонів, істотно відмінних за своїми властивостями від материнських. Завдяки зазначеним явищам стає можливим набуття бактеріями особливої стійкості до несприятливих умов середовища існування і навіть нових патогенних властивостей та, як результат, виникнення нових небезпечних патогенів. Отже, час від часу серед нешкідливих бактерій, зокрема ешерихій, можуть формуватися штами з властивостями, згубними для організму хазяїна — людини або тварини [6, 7, 8, 9].

Горизонтальний перенос генів — це невичерпна природна матеріальна основа для утворення бактерій з новими біологічними якостями, в т. ч. патогенів, перед якими людська популяція може виявитись беззахисною.

Стосовно ешерихій протягом всієї історії їх вивчення найскладнішим було питання диференціювання непатогенних кишкових паличок (т. з. банальних) від патогенних, тобто здатних викликати гострі кишкові інфекційні захворювання (сучасна назва — діареєгенні *E. coli*). Відомі морфологічні, біохімічні та серологічні властивості характеризують ці бактерії на рівні виду і, таким чином, є загальними для всіх представників *E. coli* як діареєгенних, так і банальних. Частково це питання було вирішено в середині XX століття. Тоді F. Kauffmann в результаті ретельного вивчення будо-

ви клітинної стінки кишкових бактерій виявив особливі поверхневі антигенні структури (К-антигени), спільні для всіх ешерихій та навіть для багатьох представників інших родів сімейства ентеробактерій. За умови руйнування К-антигенів виникає можливість визначення значно більш специфічних соматичних (О) антигенів. Такий спосіб вивчення антигенної структури ешерихій призвів до створення серологічної класифікації кишкових паличок. На відміну від абсолютно однакових морфологічних та біохімічних ознак, антигенна структура ешерихій деякою мірою відрізняється у банальних та діареєгенних *E. coli*, точніше серед деяких серологічних груп та серологічних варіантів діареєгенні *E. coli* зустрічаються помітно частіше, ніж серед інших. Тобто будова клітинної стінки бактерії, наявність особливих локусів (антигенних детермінант) на її поверхні корелює з наявністю патогенних властивостей (продукція токсинів і ферментів, утворення спеціальних пілей, здатних до особливої адгезії протеїнів, що зумовлюють інвазію до еукаріотичних клітин тощо).

Але серологічна класифікація далеко не повною мірою розв'язала проблему диференціювання банальних та діареєгенних ешерихій. Визначена антигенна структура не гарантує приналежності бактерій до діареєгенних, ця характеристика є орієнтовною. Адже банальні ешерихії, цілком позбавлені патогенних властивостей, можуть мати ті ж самі антигени, що й діареєгенні. На шляху вивчення діареєгенних кишкових паличок великим досягненням стало дослідження притаманних їм факторів патогенності.

Накопичені на початок ХХІ століття знання відносно структур і метаболітів бактерій, що пошкоджують тканини макроорганізму і спричиняють прояви захворювання, зробили можливим створення досить природної класифікації хвороботворних ешерихій, а також зумовили розробку принципів нових підходів до їх ідентифікації та диференціювання від банальних кишкових паличок. Під час вивчення генетичних носіїв факторів патогенності з'ясувалося, що вони значною мірою належать до позахромосомних структур (плазмід, помірні фаги тощо). З досить високою вірогідністю встановлено, що формування патогенних різновидів кишкових паличок може відбуватись шляхом набуття відповідних позахромосомних носіїв банальними ешерихіями. Однак умови, що сприяють таким небезпечним перетворенням, поки що залишаються невідомими. Не виключено, що людство в своїй інтенсивній господарській діяльності, суттєво змінюючи довкілля, створює такі умови. Саме цим можна пояснити емерджентність деяких захворювань, що стала особливо помітною наприкінці ХХ та початку ХХІ століття [42, 44].

За класифікацією, що заснована на факторах патогенності, діареєгенні *E. coli* підрозділяють на ен-

теротоксигенні, ентероінвазивні, ентеропатогенні, ентерогеморагічні, ентероаггративні та дифузно-адгезивні.

Ентеротоксигенні (enterotoxigenic *E. coli* — ETEC) вперше стали відомі як збудники холероподібних діарей наприкінці 60-тих років ХХ століття. Механізм патогенності цих бактерій визначається ентеротоксинами, що за своєю природою є екзотоксинами (термолабільний — LT і термостабільний — ST) та факторами колонізації CF і CS (маннозореzистентні адгезини, пов'язані з фімбріями і пілями особливого типу). Як ентеротоксини, так і фактори колонізації генетично зумовлені плазмідами. Фактори колонізації здійснюють функцію закріплення (адгезії) та заселення (колонізації) епітелію слизової оболонки кишечника людини. CF і CS створюють переваги ETEC щодо колонізації кишкового епітелію перед резидентними штамми *E. coli*. Ентеротоксини порушують водно-сольовий обмін у кишечнику шляхом підвищення активності клітинних ферментів, що регулюють осмотичні процеси (аденілатциклази і гуанілатциклази). При цьому самі ентероцити не пошкоджуються, тому ентеротоксини LT і ST відносять до цитотонічних. Колонізація ETEC тонкого кишечника супроводжується продукцією LT та ST. Це призводить до воднистої діареї, що є провідною ознакою ешерихіозу, спричиненого ентеротоксигенними кишковими паличками. Завдяки досягненням мікробіологічної науки сьогодні можлива досить чітка диференціація ETEC від інших ешерихій через визначення ентеротоксигенності штаму (шляхом серологічного та біологічного виявлення токсину чи генетичного аналізу на наявність плазмід, що є носіями відповідної генетичної інформації) або факторів колонізації (шляхом серологічного виявлення CF і CS як специфічних антигенів чи генетичного дослідження присутності відповідних плазмід).

Ентероінвазивні (enteroinvasive *E. coli* — EIEC) кишкові палички стали відомі як збудники гострих кишкових інфекцій у 1944 р., коли їх вперше виділили в Італії від американських військових з діагнозом "бацилярна дизентерія". Механізм патогенності EIEC пов'язаний в основному із здатністю цих бактерій до проникнення в епітелій товстого кишечника та в *Lamina propria* з подальшим внутрішньоклітинним розмноженням, що закінчується руйнуванням ділянок слизової оболонки. Це призводить до запальної реакції та утворення невеликих виразок, що можуть зливатися і таким чином збільшувати оголеність кишкової стінки. Внаслідок цього у випорожненнях хворих з'являється слиз і домішки крові. Здатність до інвазії реалізується за рахунок поверхневих мембранних протеїнів (протеїн інвазивності, інвазин). Генетичним носієм, що кодує синтез протеїну інвазивності, поряд із хромосомними генами, слугує

особлива плазмід. EIEC не здатні до синтезу токсинів, притаманних шигелам, але є відомості щодо продукції ентеротоксинів, подібних до ST у ETEC. У разі здатності збудника ентероінвазивного ешерихіозу до ентеротоксигенності клінічні прояви захворювання супроводжуються вираженою діареєю. Поряд з класичним методом визначення інвазивності за допомогою проби Шерені сучасні методи дослідження дозволяють провести диференціацію EIEC від інших ешерихій шляхом визначення протеїну інвазивності (серологічні методи) чи плазмід, що кодує цей протеїн (генетичний аналіз).

Ентеропатогенні (enteropathogenic *E. coli* — EPEC) кишкові палички відомі як збудники ГКЗ вже понад 100 років. Вони здатні до інвазивної взаємодії з епітелієм тонкого кишечника, призводячи до розвитку змін ентероцитів, що мають переважно функціональний характер і спричиняють діарею за типом ентериту. На жаль, механізми патогенності цих ешерихій на молекулярному рівні вивчені гірше, ніж для EIEC та ETEC. Однак відомо, що особливості взаємодії EPEC з епітеліоцитами тонкого кишечника включають специфічну адгезію, яка супроводжується пошкодженням мікроворсинок облямованого епітелію. Гени, що зумовлюють цю здатність, знаходяться в бактеріальній хромосомі, в "острові патогенності" LEE (locus of enterocyte effacement — локус згладжування ентероцитів). Така локалізація генетичної інформації вказує на те, що паразитизм EPEC сформувався дуже давно і нині представлений як стабільна характеристика різновиду, що не тільки існує за рахунок організму хазяїна, а й спричиняє пошкодження, тобто є патогенним. Та все ж EPEC, як й інші діареєгенні ешерихії, не позбавлені впливу горизонтального переносу генів — у них визначено плазмід, що кодує синтез особливих пілей, т. з. "пілей, що утворюють пучки" (BFP, bundle-forming pili). Носієм генетичної інформації щодо синтезу BFP є плазмід EAF (enteropathogenic adherence factor), ентеропатогенний фактор адгезії. EAF визначаються у більшості ентеропатогенних кишкових паличок. За рахунок BFP EPEC здатні вступати в досить міцний зв'язок з рецепторами епітеліальних клітин, в результаті чого формують на поверхні епітелію мікроколонії, тісно поєднані між собою. Феномен EAF є чи не єдиною надійною ознакою, за якою можна диференціювати EPEC від інших ешерихій. Визначення EAF можливе безпосередньо за допомогою генетичного аналізу або шляхом серологічного виявлення BFP у реакції слайд-аглютинації з відповідною антисироваткою.

Ентероагрегативні (enteroaggregative *E. coli* — EAggEC) кишкові палички, відомі з середини 80-х років XX століття, викликають секреторні діареї туристів та ендемічні гастроентерити, також можливе безсимптомне носійство. Патогенез уражень,

спричинених EAggEC, досі залишається недостатньо вивченим. Ентероагрегативні ешерихії демонструють характерний феномен адгезії, не притаманний іншим діареєгенним і банальним кишковим паличкам. Адгезія супроводжується утворенням товстого шару слизу, в якому містяться агрегати збудника. Слиз щільно прилягає до епітелію тонкого кишечника і створює умови для формування персистуючої інфекції та розвитку синдрому мальабсорбції. Адгезія розвивається за рахунок пілей, подібних до BFP у EPEC, названих фімбріями агрегативної адгезії (fimbriae aggregative adhesion, AAF). Синтез AAF кодовано генами, що знаходяться у плазміді. Іншою складовою патогенезу ентероагрегативного ешерихіозу є пошкодження епітеліоцитів (вкорочення ворсинок, розвиток у них осередків геморагічного некрозу, набряку тощо) за рахунок секреції цитотоксинів, таких як  $\alpha$ -гемолізін, EAST, Pet (plasmid encoding toxin). Синтез цитотоксинів також кодуєть плазмідні гени. Бідність інформації щодо механізму патогенезу ентероагрегативного ешерихіозу на молекулярному рівні є причиною відсутності надійних практичних способів диференціювання EAggEC від інших кишкових паличок.

Дифузноадгезивні (diffusely adherent *E. coli* — DAEC) кишкові палички стали об'єктом дослідження з 80-х років XX століття, але у зв'язку з їх виявленням виключно у безсимптомних носіїв довгий час не вважались вірулентними. На сьогоднішній день накопичено досить відомостей щодо етіологічного значення DAEC у розвитку діарей. Механізм патогенності DAEC пов'язаний з характерною адгезією та цитотоксичною дією, представленою феноменом згладжування мікроворсинок, схожим на такий у EPEC, але меншої інтенсивності, що зумовлено особливою — дифузною адгезією. Адгезія відбувається за участі фімбрій F-1845 та адгезинів AIDA (adhesins involved in diffuse adhesion) і AFA (afimbrial adhesins), синтез яких кодовано плазмідами. Пошкодження мікроворсинок відбувається завдяки цитотоксичним ефекторним білкам. Синтез останніх кодовано генами, що знаходяться в "островках патогенності" бактеріальної хромосоми. Методів, придатних для діагностичного диференціювання DAEC від інших ешерихій, досі не розроблено з тих же причин, що й для EAggEC [46, 47].

Ентерогеморагічні або Веро-токсин продукуючі або Шига-токсин продукуючі (enterohemorrhagic *E. coli* — EHEC; Vero-toxin-producing *E. coli* VTEC; Shiga-toxin-producing STEC) кишкові палички, представлені відносно невеликою кількістю серологічних груп: 026, 093, 0103, 0104, 0111, 0145, 0157. Найчастіше у матеріалах від хворих людей знаходять *E. coli* серовару O157:H7, іноді серотип O26:H11, рідше інші та останнім часом — серологічний варіант O104:H4 [10, 11, 12]. У порівнянні

з діареєгенними ешерихіями інших категорій, ентерогеморагічні кишкові палички, безсумнівно, набули найбільшого потенціалу факторів агресії та викликають найважчі кишкові ураження — геморагічні коліти. Механізм патогенності ЕНЕС зумовлено продукцією двох потужних цитотоксинів — веротоксинів (VT), синонім — шигоподібні токсини (SLT, Stx), один з яких (SLT-I або VT-I) структурно і антигенно ідентичний токсину Шига і навіть нейтралізується антисироваткою до нього. В іншого (SLT-II або VT-II) гомології з токсином Шига менше (60%) і нейтралізація не відбувається. Продукція SLT (VT) генетично зумовлена помірними, конвертуючими  $\lambda$ -бактеріофагами. SLT-I контролюється фагом 933J, а SLT-II — фагом 933W. До механізму патогенності також мають відношення особливі фібрії, що зумовлюють інтимін-залежну адгезію, досить схожу на таку у EPEC. Генетична інформація про синтез адгезинів у ЕНЕС закодowana у бактеріальній хромосомі в "острові патогенності" LEE. Крім того, деякі адгезивні механізми кодовано плазмідними генами, як і здатність до утворення мембранопошкоджуючих гемолізинів.

Щодо вірогідного збудника спалаху ентерогеморагічного ешерихіозу у травні-червні 2011 р., є відомості про виявлення у цитоплазмі етіологічних ентерогеморагічних кишкових паличок плазмід EAggEC [48]. У патогенезі ентерогеморагічних колітів SLT-I і SLT-II руйнують не лише епітелію товстого кишечника, а й ендотелій дрібних кровоносних судин, що призводить до ішемії та некрозу кишкової стінки, різкому зростанню всмоктування з простору кишечника токсичних метаболітів. За рахунок SLT-II можливий розвиток гемолітичного уремичного синдрому, в ряді випадків — гострої і хронічної ниркової недостатності (ХНН) [13]. Фібріальні адгезини спричиняють характерні зміни поверхні епітелію, утворення "чаш" і "п'єдесталів" з приєднаними бактеріями, "згладжування" мікроворсинок та пошкодження цитоскелету і облямівки епітеліальних клітин. Така взаємодія призводить до інтенсивної колонізації слизової оболонки та розвитку діареї.

Найефективнішим методом лабораторної діагностики ентерогеморагічних ешерихіозів на сучасному етапі їх вивчення є визначення SLT у копрофільтратах хворих за допомогою цитопатогенної дії токсину на моношар клітин Vero, які перевищують. Цей метод відрізняється високою чутливістю і специфічністю, є експресним, адже не потребує виділення культури ешерихій і забезпечує виявлення ентерогеморагічного ешерихіозу незалежно від серовару та біологічних особливостей збудника. За умови виділення ЕНЕС у чистій культурі, є можливість диференціювати її від інших ешерихій за допомогою генетичного аналізу (визначення фагових і плазмідних генів, що кодують синтез токсинів і адгезинів) або серологічного

дослідження специфічних для ЕНЕС фібріальних адгезинів.

У науковій літературі найбільш детально описано ешерихіоз, спричинений ентерогеморагічним штамом E.coli O157:H7. Про надзвичайно високу вірулентність ентерогеморагічних штамів ешерихій O157:H7 свідчить дуже низька їхня інфікуюча доза: декілька бактерій у 25 г, тому для спричинення захворювання немає потреби в розмноженні бактерій у їжі — достатньо однієї контамінації. В організмі людини не спрацьовує імунний захист відносно ЕНЕС, також відсутні специфічні вакцини, тому так важливо дотримуватися санітарно-гігієнічних рекомендацій щодо запобігання зараженню збудниками кишкових інфекцій.

Інкубаційний період захворювання, спричиненого штамом O157:H7, триває від трьох до восьми днів, за середньої тривалості три-чотири дні. Більшість пацієнтів видужують протягом 10 днів, але у незначного числа пацієнтів (особливо дітей раннього віку і літніх людей) хвороба може набути важкої форми із загрозою для життя. Приблизно у 10 % хворих на ентерогеморагічний ешерихіоз розвивається тяжке ускладнення — ГУС з коефіцієнтом летальності від 3 до 5 %. Доля інфекцій, спричинених ЕНЕС, які призводять до розвитку ГУС, становить 3 — 7 % у спорадичних випадках захворювання та 20 % і більше у разі спалахів. У всьому світі ГУС є найпоширенішою причиною гострої ниркової недостатності у дітей раннього віку. ЕНЕС серовару O157:H7 можуть також призвести до неврологічних ускладнень (судоми, інсульт, кома) у 25 % пацієнтів та ХНН приблизно у 50 % пацієнтів, які вижили.

Вперше ентерогеморагічні кишкові палички були ідентифіковані в 1982 р., коли з випорожнень потерпілих при двох спалахах геморагічного коліту, спричинених уживанням недостатньо прогрітих на підприємстві швидкого харчування гамбургерів, ізолювали культури E. coli раніше невідомого в патології людини серовару O157:H7. Після цього кишкові палички почали розглядати як проблему суспільної охорони здоров'я. Всього ж за період з 1982 по 2002 рр. у 49 штатах США було зареєстровано 350 спалахів і спорадичних випадків цього захворювання. Щорік там виявляли понад 70 тисяч хворих з патологією, обумовленою ЕНЕС. У Великобританії за період 1995 — 2000 рр. було зареєстровано 18 спалахів геморагічного коліту, а захворюваність за цей час зросла з 6 до 411 випадків на 100 тис. населення, причому кількість смертей становила відповідно 2,5%. Спалахи захворювань, причиною яких були ЕНЕС, виникали й у деяких інших економічно розвинутих країнах: Канаді, Австралії, Японії, Франції, Німеччині, Греції, Італії тощо. Тобто, інфекція, спричинена ЕНЕС, реєструється по всьому світу. Деякі спалахи відрізнялись особливою масштабністю. Таким був спалах, спричинений ЕНЕС O157:H7 у 1996 р. в

Японії, під час якого внаслідок споживання заражених паростків редису, що містилися в шкільних сніданках, кількість захворілих досягла 9451 особи [10, 14, 15, 16]. Відомий також спалах геморагічного коліту у 28 дітей, що виник у лютому-березні 1994 р. у місті Тула (РФ), який супроводжувався ГУС та у ряді випадків розвитком гострої ниркової недостатності. Захворювання спочатку пов'язували з отруєнням солями важких металів, однак пізніше було доведено етіологічне значення веротоксичних ешерихій [17].

За екологічними властивостями ЕНЕС мало чим відрізняються від інших ешерихій. Штами *E. coli* O 157:H7 можуть зростати за температури від 7 до 50°C, витримують кисле середовище до рН 4,4 і мінімальну активність води ( $A_w$ ), що для них становить 0,95. Бактерії гинуть після ретельної теплової обробки за досягнення температури не нижче 70°C для всього об'єму продукту. В процесі розслідування деяких випадків захворювань, спричинених сероваром O157:H7, з'ясувалося, що збудник витримує температуру в середині м'ясного виробу близько 71°C.

Епідеміологія ешерихіозів, спричинених ентєрогеморагічними штамми, вивчена недостатньо. Природним біотопом ЕНЕС вважається кишечник великої та малої рогатої худоби. Хоча звичайно штамми *E. coli* O 157:H7 не викликають захворювання у тварин, проте їх велику кількість знаходять у фекаліях тварин [18]. Встановлено факт циркуляції ентєрогеморагічної кишкової палички O157:H7 у великої рогатої худоби, що корелює з випадками геморагічного коліту, який розвинувся після споживання недостатньо термічно обробленої яловичини [10]. У зв'язку з носійством ЕНЕС серед великої і малої рогатої худоби, свиней, коней, птиці, собак і кішок та, незважаючи на те, що тварини не хворіють на ентєрогеморагічний ешерихіоз, ЕНЕС, на відміну від інших діареєгенних ешерихій, відносять до збудників зоонозних інфекцій. Виділяючи бактерії з фекаліями в зовнішнє середовище, тварини слугують основним джерелом контамінації ЕНЕС об'єктів довкілля: ґрунту, води, рослин, технологічного обладнання тощо. Під час проведення моніторингу ЕНЕС серед сільськогосподарських тварин в Європі виявлено, що в Німеччині близько 20,8% тварин і 2,6% досліджених проб м'яса великої рогатої худоби інфіковано *E. coli* O157:H7. При дослідженні зразків м'яса у Фінляндії цей показник становив 1,4%, а в Бельгії — 1,26%. Побіжно були виявлені джерела інфекції й серед населення: хворі, реконвалесценти і здорові носії ЕНЕС. Період виведення бактерій з організму дорослих людей триває тиждень і менше. У дітей цей період може бути тривалішим. З огляду на зазначені особливості, ентєрогеморагічний ешерихіоз слід відносити до зооантропонозів, що розширює напруги профілактичних заходів.

ЕНЕС були виявлені у водоймищах (ставках, річках), колодязях і ємностях для напування худоби. Вони можуть залишатися життєздатними протягом декількох місяців у гною, що потрапляє в ці водоймища, і осадових відкладеннях на дні ємностей для напування. Передача інфекції була зареєстрована як через заражену питну воду, так і через води для рекреаційного використання. Але оскільки ешерихії мешкають у кишечнику великого числа тварин, а також людини, встановити реальне джерело патогенного типу не завжди представляється легко здійсненим.

Механізм передачі ЕНЕС — фекально-оральний.

Шляхи передачі — аліментарний, контактний- побутовий і водний.

До 85 % випадків зараження людей ЕНЕС здійснюються аліментарним шляхом передачі збудника. Чинниками передачі бактерій насамперед слугують м'ясо і недостатньо термічно оброблені вироби з нього, сире молоко, сири із сирого молока, овочі, фрукти, вода. Окрім того, штамми ЕНЕС передаються через ковбаси, вироблені методом сухої ферментації, а також через непастеризовані соки, майонез тощо. Широкий асортимент страв, здатних бути чинниками передачі ЕНЕС, свідчить про те, що сучасні харчові технології сприяють їх поширенню в людській популяції.

Контамінація ЕНЕС продуктів тваринного походження може відбуватися в процесі забою, переробки, пакування, зберігання і приготування їжі. Такий шлях розповсюдження ешерихій вважають одним із основних. Особливо небезпечним є споживання продуктів, виготовлених із фаршу або іншим чином подрібненого м'яса в умовах м'ясопереробного підприємства. В цих випадках використовують м'ясо, отримане від багатьох тварин, і у разі контамінації м'яса хоча б однієї тварини бактерії поширюються на всю партію.

Так само забруднення продуктів рослинного походження може статися на будь-якій стадії їх вирощування або обробки. Зараження людини може відбутися після вживання салатів, овочів, фруктів, оброблення яких відбувалося на інфікованій поверхні або із використанням контамінованої води. У ряді випадків реалізація певних шляхів передачі була обумовлена низьким рівнем гігієни приготування їжі та перехресним забрудненням під час її приготування [19], забрудненням продуктів гноєм [20], поливом урожаю забрудненою водою або стічними водами [21], випасом диких свиней на ріллі [22], вживанням питної води, забрудненої стічними водами [23]. Зараження людини також відбувається при недотриманні правил особистої гігієни.

У країнах з помірним кліматом більшість захворювань, викликаних ЕНЕС, спостерігають у теплий сезон. Пік виникнення спорадичних випадків захворювань припадає на літній період. Як і при інших

ешерихіозах, важливий вплив на рівень захворюваності, спричинених ЕНЕС мають санітарно-гігієнічні умови життя людей: благоустрій житла, забезпеченість доброякісною питною водою і харчовими продуктами, а також рівень санітарної грамотності населення [24, 25].

Певний час найбільш небезпечним серед етерогеморагічних ешерихій вважався серотип O157:H7. Проте у травні 2011 р. стало відомо, що серед гострих кишкових інфекцій людини встановлена нова нозологічна форма хвороби, збудником якої став серовар *Escherichia coli* O104:H4 — рідкісний етерогеморагічний штам кишкової палички, потенційно здатний до пандемічного поширення, котрий спричинив чисельні випадки захворювань у Німеччині, а також у ряді інших країн Європи та Північної Америки.

Попередні результати секвенування бактерійної ДНК штаму O104:H4 свідчать про те, що він є мутантом, який поєднує гени двох різних типів кишкової палички, який містить у геномі послідовності, здатні викликати у людини геморагічний коліт і ГУС, отримані, мабуть, внаслідок горизонтального перенесення генів. Аналіз геному показав, що даний штам є надзвичайно токсичною і вірулентною формою у складі ЕНЕС, який раніше не викликав спалахів захворювання. Порівняння геному бактерії з даними, що є у розпорядженні учених, показало: на 93% він збігається з геномом штаму *E. coli* 55989, виявленим у Центральноафриканській Республіці, де викликає серйозні спалахи діареї. Відомо також, що у 1994 році штам O104:H21, близький до O104:H4, спричинив чисельні захворювання в Монтані (США), що супроводжувалися розвитком геморагічного коліту. Пізніше, у 2006 році, з'явилося єдине повідомлення про штам *E. coli* O104:H4, виділений у корейки з клінічними проявами ГУС [26].

Про те, що збудник поточної епідемії у Європі відноситься до групи ЕНЕС, насамперед свідчили клінічні прояви захворювань у потерпілих. *E. coli* O104:H4 спричиняв геморагічну діарею, болі в животі, мікроангіопатичну гемолітичну анемію, тромбоцитопенію з ураженням нирок, нестійке порушення функції центральної нервової системи [27, 28, 29].

Штам O104:H4 стійкий до цілого ряду антибіотиків. Він містить гени стійкості до аміноглікозидів, макролідів і антибіотиків бета-лактамного ряду. Досить часто спостерігалася надзвичайно негативна реакція організму хворих людей на введення антибіотиків, що є характерною властивістю для ЕНЕС. З цього приводу слід відзначити, що в деяких ретроспективних дослідженнях вже було помічено збільшення кількості випадків ГУС у разі лікування пацієнтів антимікробними препаратами. Тому американська асоціація інфекційних хвороб у разі підтвердження інфекції, викликану ЕНЕС, і

навіть у разі виникнення підозри щодо неї, не рекомендує застосовувати протимікробні препарати: рішення про необхідність лікування захворювання антимікробними препаратами має бути ретельно продумано, оскільки воно може підвищити ризик розвитку ГУС [30]. Тобто, поява надзвичайно вірулентного і токсичного штаму бактерій вимагає розробки нових тактик лікування (поєднань антибіотиків, до яких цей штам чутливий тощо). У Німеччині хворі з підозрою на зараження етерогеморагічною кишковою паличкою централізовано направлялися до медичного центру University Medical Center Hamburg-eppendorf для спостереження і призначення необхідної терапії.

Незважаючи на енергійні заходи, спрямовані на лікування потерпілих і ліквідацію спалаху, пошуки причини масового зараження жителів країн ЄС кишковою інфекцією на перших етапах її розвитку зайшли в безвихідь. Інформація, представлена у відкритих джерелах ЗМІ і у деяких офіційних повідомленнях щодо розслідування причин виникнення спалаху, переважно стосувалась виявлення різноманітних харчових продуктів, у яких знаходили кишкову паличку серотипу O104:H4, що розцінювалося як виявлення джерела інфекції. Так, наприкінці травня 2011 р. Гамбурзьким інститутом гігієни було заявлено, що джерелом зараження людей в Німеччині є огірки, томати і салат, вирощені в Іспанії. Згодом ці дані не підтвердилися, проте попит на овочі з Іспанії нестримно впав по всій Європі. Пізніше під підозру потрапили огірки, вироблені в Німеччині, заражене листя салату, томати і німецька соя з федеральної землі Нижня Саксонія, що врешті не було підтверджено епідеміологічними дослідженнями.

У Нідерландах новий штам-мутант знайшли в листовому буряку, вирощеному на одній з ферм місцевої компанії Natti, продукція якої продавалася у Франції та Німеччині, але повністю ситуація не була простежена. У французької влади виникла підозра, що небезпечну бактерію містять три види пророщених злаків, отриманих від британського виробника Thompson & Morgan. Після вживання гуньби, гірчиці та руколи, вироблених цією компанією, сім жителів в передмісті Бордо опинилися в реанімації з кривавою діареєю і проблемами з нирками. Інформація про джерела контамінації злаків була відсутня. 2 липня у Франції була зареєстрована перша смерть від *E. coli* O104:H4. У місті Бордо померла літня жінка. В лікарні залишилися ще сім чоловік. Усі вони їли на добродійному обіді салат з пророщеним насінням, поставленим з Великобританії, джерело контамінації якого теж невідоме. Нарешті, експерти з Німеччини припустили, що "джерелом" кишкової інфекції на фермі у Нижній Саксонії могли стати пророщена соя та інші злаки і насіння бобів, завезених з Єгипту у 2009 — 2010 роках. У вказаний період це насіння імпорту-

валосся до Німеччини і Великобританії. Проте сумніви викликав той факт, що у самому Єгипті подібні спалахи не реєструвалися.

На тлі численного відкриття "джерел" збудника в продукції рослинного походження, 19 червня 2011 р. штаб кишкової палички, що викликав спалах інфекції в Німеччині, був виявлений у пробах води струмка Ерленбах у Франкфурті-на-Майні. Струмок протікає в околицях однієї з ферм, де вирощувався салат, на листя якого були виявлені небезпечні бактерії, уточнила газета FAZ із посиланням на представників міністерств соціального забезпечення і довкілля федеральної землі Гессен. Довколишнім фермерам було наказано не використовувати струмкову воду для господарських потреб і не споживати продукти, помиті водою із струмка. Яким чином бактерії потрапили у струмок, теж невідомо. За припущеннями міністерства, джерелом зараження могла стати очисна споруда, поблизу якої відбирали воду [31]. Пізніше (03.07.11) державна сільськогосподарська і продовольча інспекція Чехії виявила небезпечну *E.coli* вже не у відкритому водоймищі, а у пляшках з мінеральною водою одного з крупних виробників — компанії Karlovarske mineralni vody. На пляшці вказаний термін придатності "до 20.05.2012". Із обігу вилучили 33 тис. таких пляшок.

Привертає увагу обмежена кількість повідомлень про зараження людей після уживання продукції тваринного походження. В одному з повідомлень на цю тему від 16 червня 2011 р. радник Регіонального центру охорони здоров'я Франції Жоель Перрен повідомила про виявлення *E.coli* у рубаних біфштексах, з уживанням котрих було пов'язано госпіталізацію п'яťох дітей, які страждали від гострої кривавої діареї і ГУС. Після цього рубані біфштекси марки "Стікс Кантрі" наказали вилучити з продажу в магазинах мережі Лідл. На жаль, дані про походження м'яса відсутні.

Отже, найбільш вірогідними кінцевими факторами зараження потерпілих названі харчові продукти рослинного походження (найчастіше ростки бобових). Практично до завершення спалаху епідемії в Європі справжнє джерело збудників інфекції не було виявлено. Провідними шляхами передачі збудників були означені аліментарний і водний. Зрідка сповіщалося про контактно-побутовий шлях передачі збудника безпосередньо від хворої людини. Наприклад, датські експерти дійшли висновку, що шістдесятирічна мешканка країни та її шестирічна онука заразилися ЕНЕС після того, як вони поспілкувалися з хворими в Німеччині. А 10.07.11. міністр охорони здоров'я Німеччини Даніель Бар повідомила, що у м. Гессен 20 осіб заразилися ЕНЕС від співробітниці компанії виїзного ресторанного обслуговування, яка сама захворіла, з'ївши інфіковані паростки сої. Через декілька днів після одужання вона готувала замов-

лені страви для родинної вечірки [43]. Цей випадок може свідчити про можливість реконвалесцентного носійства даного штаму.

З епідеміологічних позицій джерело збудників інфекційних хвороб, спричинених ЕНЕС, до якого віднесли й серотип O104:H4, потрібно насамперед шукати серед тварин і людей, а не в об'єктах довкілля. Контамінація кишковою паличкою рослинної продукції може мати лише вторинний чи третинний характер. Іншими словами, харчові продукти тваринного і рослинного походження, як і вода, при кишковій інфекції є кінцевими чинниками (елементами) механізму передачі збудників, а не їхніми джерелами. На сьогодні достовірно встановлено, що джерелом збудників ешерихіозів є люди і тварини. Саме від них бактерії поширюються в довкіллі аліментарним, водним або контактно-побутовим шляхами передачі. На продуктах тваринного і рослинного походження ешерихії здатні тривалий час знаходитися і, за певних умов, розмножуватися. Але це не означає, що дані об'єкти довкілля є їхнім джерелом, як це властиво збудникам сапронозных інфекцій (якщо тільки еволюційні зміни у геномі ешерихії O104:H4 не надали їй таких властивостей — в цьому випадку вона має поєднувати здатності до сапрофітного і паразитарного типу існування). Звичайно, з'ясування конкретних джерел і причин виникнення масштабного спалаху потребує залучення безлічі різних відомств, проведення складних лабораторних тестів, наукових і практичних досліджень та ретельного аналізу отриманих даних. Не виключено, що джерело збудника інфекції не вдалося встановити ще й тому, що інкубаційний період захворювання, спричиненого штамом O104:H7, триває до трьох тижнів [44].

Відкриття все нових і більш небезпечних для людини штамів бактерій потребує з'ясування причин їх виникнення і розробки та впровадження превентивних заходів захисту. Окрім вищезазначених еволюційних і генетичних трансформацій мікроорганізмів, внаслідок яких сформувалися нові патогенні штами мікроорганізмів, тепер відомі й інші вірогідні причини появи нових збудників інфекційних захворювань і так званих "нових" (емерджентних) інфекцій. Одним з перших було висловлено припущення про можливість повернення й активацію "старих" інфекцій, захворюваність на які була значно знижена або навіть "ліквідована". Появу "нових" інфекцій пов'язували з перетворенням умовно-патогенних мікроорганізмів на патогенні, з пониженням імунореактивності у 50 — 70 % людей, які населяють планету, а також з набуттям стійкості мікроорганізмів до етіотропної терапії, що сягає 90% [32, 33]. При цьому було показано, що більшість новоз'явлених збудників або таких, що різко проявили свою активність останніми роками, володіють найвищою патогенністю. На сьогодні не викликає сумнівів, що

така ситуація виникла не тільки внаслідок природної еволюції мікросвіту, а й під впливом антропогенних і техногенних факторів на імунну систему мікро- і макроорганізму. В цьому аспекті заслуговують на увагу отримані останнім часом дані про активізацію харчового чинника в структурі захворюваності на інфекції з фекально-оральним механізмом передачі. Сучасне ставлення до екології харчування формується в умовах інтенсивного впровадження нових харчових технологій та індустрій, використання нових джерел харчування і нових харчових продуктів, застосування модерних агрохімічних заходів. Зростають обсяги міжнародної торгівлі харчовими продуктами, кількість закордонних поїздок людей і загальна міграція населення, що полегшує поширення захворювань в усьому світі [34, 35, 36, 37, 38]. При цьому на розвиток нормальної мікрофлори можуть негативно впливати:

- застосування технологічних способів обробки харчової сировини, що спрямовані на збереження біологічної цінності продукту: суттєво понижені температурні режими обробки сировини, введення до складу готової продукції необробленої сировини, застосування біологічно активних добавок рослинного і тваринного походження з порушеннями технологічних режимів;
- вирощування рослин у теплицях за умов використання підвищеної температури і застосування надмірної кількості хімічних речовин для підживлення;
- пріоритетне використання в харчовій промисловості технологій, які забезпечують подовжені строки зберігання продукту (у цьому плані особливе значення мають порівняно з минулими роками набагато ширше застосування холоду, вакуумного пакування, консервантів, стабілізаторів тощо);
- інтеграція виробництва ряду харчових продуктів (молочних, м'ясних, консервів, безалкогольних негазованих напоїв тощо) та укрупнення господарств, які займаються розведенням сільськогосподарських тварин, що напружує епідеміологічну ситуацію;
- інтенсифікація виробництва кормів для сільськогосподарських тварин з використанням антибіотиків, консервантів;
- селекція та впровадження у харчові виробництва методів генної інженерії;
- зміна асортименту харчових продуктів у раціонах харчування населення:
  - а) збільшення частки свіжих овочів і фруктів у раціоні городян;
  - б) збільшення частки заморожених напівфабрикатів з сировини різного походження (м'яса, морепродуктів, овочів, фруктів тощо);
  - в) поширення екзотичних кухонь (японської, тайської тощо), у яких використовують нетрадиційну

харчову сировину, як комахи, деякі молюски чи інші морепродукти, спеції в комплексі із специфічними методами обробки [39, 40, 41, 42].

Окрім зазначеного, з метою здобуття гарантовано чистої сировини для свого виробництва багато фірм нині переходять на так зване органіко-біологічне землеробство. Метод органіко-біологічного вирощування означено як "виробництво екологічно чистого живлення у цілковитій згоді з природою". Досягнення цієї мети починається з ретельного відбору фермерських господарств із здоровим ґрунтом з природною родючістю в екологічно чистих районах, далеко від промислових зон і транспортних магістралей з врахуванням напрямку вітру. Категорично забороняється використання протравленого насіння. Використання синтетичних добрив, а також хімічних засобів захисту рослин в таких господарствах суворо заборонено. Дозволено тільки органічне. Тобто, з токсикологічних позицій даний спосіб рекомендується як нешкідливий. Але застосування на полях виключно органічного добрива (у тому числі гною) викликає певні сумніви щодо абсолютної безпечності органічної продукції з епідеміологічних позицій.

В останні роки, побіжно зі зростанням популярності вживання пророслого насіння, спостерігається збільшення кількості повідомлень про спалахи ешерихіозів, пов'язаних із споживанням сирих паростків рослин. Показано, що у випадках порушення гігієнічних правил безпосередньо в полях або під час збору урожаю, зберігання і транспортування відбувається контамінація насіння патогенними ешерихіями.

З огляду на те, що інфікуючі дози ентерогеморагічних ешерихій є порівняно низькими, можливо навіть на рівні окремих життєздатних бактерій, для виникнення захворювання не потрібно накопичення великої кількості збудників у харчовому продукті. Крім того, в процесі пророщування насіння патогенні мікроорганізми, присутні спочатку в незначних кількостях, можуть швидко досягти інфікуючої дози. На дану обставину звернула увагу Комісія Кодекс Аліментаріус, якою були розроблені "Особливі рекомендації для виробників паростків", розміщені в документі САС/RCP 53-2003. На сільськогосподарських фермах для профілактики інфекції, спричиненої ЕНЕС, рекомендовано проводити навчання працівників ферм з метою дотримання принципів належної гігієнічної практики (GHP). Працівники, що займаються обробкою харчових продуктів, повинні дотримуватись "Загальних принципів гігієни харчових продуктів", розроблених Комісією Кодекс Аліментаріус.

Широке застосування нових технологічних прийомів, а також антибіотиків і різноманітних хімічних препаратів спонукають до селекції у навколишньому середовищі стійких штамів мікроорганізмів, що набувають патогенна властивості та

здатності до розвитку в незвичних умовах існування. Свідченням тому є глобальне поширення резистентності до антибіотиків; токсиноутворення, як виду мікробного антагонізму; термостійкості у відповідь на пастеризацію; психротолерантності у відповідь на широке застосування холоду в процесі зберігання і транспортування харчових продуктів. Захищаючись, мікроби проявляють антиімунглобулінову, антилізоцимну, антиінтерферонну активність, спрямовану на зниження резистентності макроорганізму, що призводить до суттєвого удосконалення факторів агресивності патогенної мікрофлори. У свою чергу, глобалізація торгівлі, нарівні з розширенням асортименту харчових продуктів, сприяє значному географічному розповсюдженню збудників харчових отруєнь та інфекцій по країнах і континентах, занесенню та укоріненню нехарактерних для даної місцевості нозологічних форм, а інтеграція і консолідація індустріального виробництва харчових продуктів за рахунок витіснення з ринку малих підприємств сприяє розповсюдженню контамінованої в єдиному джерелі продукції з великого централізованого харчового підприємства і виникненню масових спалахів захворювань [42, 45].

На сьогодні профілактика ешерихіозів принципово не відрізняється від профілактики інших кишкових інфекцій. Проте для боротьби з ЕНЕС деякі профілактичні заходи мають бути посилені. Це особливо важливо щодо уразливих груп населення,

особливо дітей і літніх людей.

У цілому з метою профілактики інфекції, спричиненої ЕНЕС, необхідно дотримуватись контрольних заходів на всіх стадіях харчового ланцюга — від виробництва сільськогосподарської і тваринницької продукції на фермах до обробки, переробки і приготування харчових продуктів як на харчових підприємствах, так і в домашніх умовах. Досить ефективним і доступним способом знищення ЕНЕС в харчових продуктах є ретельна теплова обробка або опромінення. При цьому слід зважати на те, що дотримання встановлених режимів теплової обробки робить їжу безпечною для споживачів за умови, що надалі не буде допущено її повторної контамінації. Серед найбільш ефективних профілактичних заходів у сучасних умовах усім виробникам харчових продуктів рекомендовано використання системи HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point). Комісія Кодекс Аліментаріус схвалила цю систему як найбільш ефективний та економічний на сьогодні метод стабільного забезпечення безпеки харчових продуктів.

Зрозуміло, що й надалі людство буде удосконалювати технологію виробництва і реалізації харчових продуктів. Тому важливо, щоб у процесі розробки заходів забезпечення безпеки харчування розумно використовувався накопичений науковий і практичний досвід стосовно впливу природних, техногенних і соціальних факторів на еволюцію мікроорганізмів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19878>. [Germany, May 2011. / Euro Surveillance. 2011;16(21):pii=19878].
2. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC> [European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Outbreak of Shiga toxin-producing E. coli in Germany (14 June 2011)].
3. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/06/ehc-outbreak-update-14>. [World Health Organization Regional Office for Europe. EHEC outbreak: update 14. 11 Jun 2011].
4. Богадельніков І. В. Людина і мікроорганізми — за ким майбутнє? / І.В.Богадельніков // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 4. — С. 78 — 81.
5. Медицинская микробиология / [под ред. В.И. Покровского, О. К. Поздеева]. — М., 1999. — 1184 с.
6. Гусев М.В., Микробиология / М.В. Гусев, Л.А. Минеева. — М: Изд-во Московского университета. — 2004. — 448 с.
7. Заварзин Г. А. Лекции по природоведческой микробиологии / Г. А. Заварзин. — [отв. ред. Н. Н. Колотилова]. — Ин-т микробиологии. — М.: Наука. — 2003. — 348 с.
8. Добрецов Н. Л. О ранних стадиях зарождения и эволюции жизни / Н. Л. Добрецов // Вестник ВОГиС. — 2005. — Том 9. — № 1. — С. 43 — 54.
9. Lawrence J.G. Molecular archaeology of the Escherichia coli genome. / J.G. Lawrence, H. Ochman. // Proc. Natl. Acad. Science USA. — 1998. — 95. — P 9413 — 9417.
10. ВОЗ. // Информационный бюллетень. — № 125. — 4 с.
11. Корнелаева Р. П. Санитарная микробиология сырья и продуктов животного происхождения / Р. П. Корнелаева, П.П. Степаненко, Е. В. Павлова. — М.: ООО Полиграфсервис. — 2006. — С. 15 — 8.
12. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. — 2008. — № 3. — С. 4 — 9.

13. [http://www.stomed.ru/directions/articles.php?article\\_id=1260](http://www.stomed.ru/directions/articles.php?article_id=1260). [Гемолитико-уремический синдром (синоним: Гассера синдром)]
14. Vogt R. L. Escherichia coli O157:H7 outbreak associated with consumption of ground beef, June-July 2002 / R. L. Vogt // *Dippold Public Health Rep.* — 2005. — 120 (2). — P. 174 — 178.
15. Nataro J. P. Diarrheagenic Escherichia coli / J. P. Nataro, J. B Kaper // *Clin. Microbiol. Rev.* — January 1998. — 11(1). — P. 142 — 201.
16. Viljanen M. K. Outbreak of diarrhea due to Escherichia coli O111:B4 in schoolchildren and adults: association of Vi antigen-like reactivity / T. Peltola, S. Y. Junnila [et al.] // *Lancet.* — October 1990. — 336 (8719). — P. 831 — 834.
17. Эшерихии, продуцирующие вероцитотоксины / Департамент здравоохранения правительства Москвы // Информационное письмо. — 11 сентября 1996 г. — N 22-22-1145.
18. Bach, S. J. Transmission and control of Escherichia coli O157:H7 / S. J. Bach, T.A. McAllister, D.M. Veira et al. // *Canadian Journal of Animal Science.* — 2002. — 82. — P. 475 — 490.
19. Gehlbach S. H. Spread of disease by fecal-oral route in day nurseries. / S. H. Gehlbach, J. N. MacCormack, B. M. Drake, W. V. Thompson // *Health Service Reports.* — April 1973. — 88 (4). P. 320 — 322.
20. Sabin Russell. Spinach E. coli linked to cattle; Manure on pasture had same strain as bacteria in outbreak. / Russell Sabin // *San Francisco Chronicle.* — October, 2006. — 13 p.
21. Heaton J.C. Microbial contamination of fruits and vegetables and the behaviour of enteropathogens in the phyllosphere: a review / J. C.Heaton, K. J. Jones // *Appl. Microbiol.* — March 2008. — 104 (3). — P. 613 — 626.
22. Thomas R. DeGregori. CGFI: Maddening Media Misinformation on Biotech and Industrial Agriculture. / R. DeGregori Thomas— 17.08.2007.
23. Chalmers R. M. Waterborne Escherichia coli O157. / R. M. Chalmers, H. Aird, F.J. Bolton // *Society for Applied Microbiology Symposium Series.* — 2000. — 29. — 124 — 132.
24. Балута И. М., Современные подходы к этиопатогенезу эшерихиозов. / И. М. Балута, И. А. Воронкина. // *Annals of Mechnikov Institute.* — 2009. — N 4. — С. 10 — 14.
25. Прокопів О.В. Етіологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти еволюції гострих кишкових інфекцій / О.В. Прокопів // *Інфекційні хвороби.* — 1998. — № 1. — С. 33 — 38.
26. Woo Kyun Bae. A Case of Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Escherichia coli O104:H4 / Woo Kyun Bae, Youn Kyoung Lee, Min Seok Cho [et al.]// *Yonsei Medical Journal.* — 2006. — Vol. — 47. — No. 3. — P. 437 — 439.
27. [http://microbjournal.ru/2011/06/04/enterohaemoragicheseskaya\\_e\\_coli](http://microbjournal.ru/2011/06/04/enterohaemoragicheseskaya_e_coli). [Энтерогеморрагическая (ЕНЕС) кишечная палочка в Германии].
28. <http://www.porrmch.ru/article/9180-boleznennaya-palochka>. [По сообщению The Watchers и пресс-релизу BGI Добавлено: 14.06.11].
29. <http://www.euro.who.int/ru/where-we-work/member-states/germany/ehc-outbreak-in-germany/faq-background>. [ВОЗ. Европейское региональное бюро].
30. Guerrant R.L. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. / R.L.Guerrant, T.V.Gilder [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2001. — 32. — P. 331 — 350.
31. <http://www.argumenti.ru/health/2011/06/112021>. [Смертельная кишечная инфекция обнаружена немецкими специалистами в лесном ручье].
32. Андрейчин М. А. Нові етіологічні форми інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин // *Інфекційні хвороби.* — 2005. — №1. — С. 59 — 68.
33. Шабашова Н. В. Иммуитет и "скрытые инфекции" / Н. В. Шабашова // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, №5(205). — С. 362 — 363.
34. Покровский В. И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь / В. И Покровский. // *Вестник РАМН.* — 2000. — №11. — С. 3 — 6.
35. Супотницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии / М. В. Супотницкий.//М: Вузовская книга, 2000. — 376 с.
36. Жемчугов В.Е. Механизмы сохранения и распространения патогенных микроорганизмов (гипотеза) / В. Е. Жемчугов // *Эпидемиология и инфекц. болезни.* — 2004. — №5. — С. 54 — 58.
37. Ryan C. Massive outbreak of antimicrobial — resistant salmonellosis traced to pasteurized milk / C. Ryan, M. Nikels, N. Hargrett-Blan [et al.] // *JAMA*, 1987. — Vol. 58. — № 12. — P. 3269 — 274.
38. Acheson D. Which Shiga toxin-producing types of E. coli are important? / D. Acheson, G. Klusch // *ASM News.* — 1996. — Vol. — 62. — № 6. — P. 302 — 306.
39. Монисов А.А. Проблемы безопасности пищевых продуктов в России. / А. А. Монисов, В. А. Тутельян, С. А. Хотимченко // *Вопросы питания.* — 1999. — № 3. — 33 — 9.
40. Жукова Г.Ф. N-нитрозамины и нитриты в мясе и мясopодуктах. / Г. Ф. Жукова, М. С.Горская, В. И. Родин // *Вопросы питания.* — 1999. — №4. — 32.

41. Донченко Л. В. Безопасность пищевой продукции. / Л. В. Донченко, В. Д. Надикта. — М., 2001. — 540 с.
42. Слободкін В. І. Деякі особливості розвитку епідемічного процесу за сучасних умов виробництва харчових продуктів. / В. І. Слободкін, Н. Г. Шелкова, В. М. Левицька // Проблеми харчування. — 2006. — №3(12). — С. 9 — 16.
43. <http://www.vz.ru/news/2011/7/10/506100.html> [Инфекция E.coli передается от человека к человеку].
44. <http://ukranews.com/uk/news/world/2011/07/27/49103> [ФРН оголосила про завершення епідемії небезпечної кишкової інфекції].
45. Ефимочкина, Н.Р. Некоторые закономерности появления эмерджентных пищевых патогенов / Н. Р. Ефимочкина // Вопросы питания. — 2006. — Т. 75. — №.4. — С. 9 — 16.
46. Прямухина Н. С. Дифференциация кишечных эшерихиозов. / Н. С. Прямухина, Н. А. Семина // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. — 1991. — № 2. — С. 81 — 87.
47. Поздеев О.К. Энтеробактерии. Руководство для врачей. / О.К. Поздеев, Р. В. Федоров // "Геотар-Медиа", 2007. — С. 221 — 305.
48. BGI Sequencing news: German EHEC strain is a chimera created horizontal gene transfer by David Tribe on 2 June 2011. — Інтернет-ресурс 2nd of June 2011@ 04:16 | Source: Biofortified.

*Надійшла до редакції 14.11.2011*