

21. Wiesel T., Hubel D. J. Neurophysiol., 26, 6, 1003, 1963.

22. Wiesel T., N., Hubel D. H., Le Vay S. Proc. Int. Union Physiol Sci. 27-th Int. Congr., 12, 638, Paris, 1977.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 12, 1983

УДК 579.842.13:616

АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА И ПАТОГЕННОСТЬ У ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

С. Т. МНАЦКАНОВ

Рассмотрены адгезивные свойства энтеробактерий и их связь с патогенностью. Показано широкое распространение адгезивности у бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от больных людей и домашних животных, значение структур, обеспечивающих адгезию (антигенов адгезии, факторов колонизации), в развитии острых кишечных заболеваний у детей раннего возраста и новорожденных домашних животных.

Ключевые слова: энтеробактерии, адгезивность, острые кишечные заболевания, диарей.

Одной из центральных проблем современной микробиологии остается проблема патогенности бактерий.

Открытие патогенных бактерий и установление их роли в инфекционной патологии явились мощным стимулом для развития целого ряда направлений теоретической и практической биологии и медицины. Естественно, инфекционный процесс является взаимодействием макро- и микроорганизмов, однако исследования, посвященные этому вопросу, до недавнего времени в основном касались роли макроорганизмов в этом процессе. В стороне оставались общебиологический смысл явления патогенности микроорганизмов и вопрос об их роли в возникновении инфекционного процесса. В последние годы наметился поворот в сторону более углубленного изучения структуры и функции биологически активных веществ, синтезируемых патогенными бактериями.

В проблеме патогенности энтеробактерий, в частности *E. coli*, важное место занимает вопрос их адгезивности, т. е. прикреплении их к клеткам соответствующих тканей, так как начальным, пусковым механизмом инфекционного процесса, по-видимому, является прикрепление микроорганизмов к чувствительной тканевой системе. В связи с этим вопрос адгезивности энтеробактерий, и в первую очередь у *E. coli*, в последние годы изучался весьма интенсивно. Выявлен ряд структур-антигенов адгезии (факторов колонизации), расположенных на фимбриях и обеспечивающих адгезию клеток к эпителиальным клеткам кишечника—CFAI, CFAII, K88, K99 и ряд других.

Показано также, что они синтезируются при 37°, тогда как инкубация при 18—22° подавляет их образование [6, 24]. Некоторые анти-

биотики (тетрациклин, клиндамицин) подавляют адгезивность бактериальных клеток, тогда как невидграмон усиливает ее. В то же время пенициллин G, ампициллин, стрептомицин и некоторые другие существенно не влияют на прикрепление клеток в культуре тканей [26]. Выяснено, что прикрепление к эпителиальным клеткам лучше выражено у *E. coli* после 24- или 72-часовой инкубации [19].

Уже в 1975 году было установлено, что у штамма *E. coli* H10407, выделенного при холероподобной дизентерии, имеется колонизирующий фактор, находящийся на поверхности бактериальной клетки (антиген адгезии CFAI). Этот штамм (078:H11) способен прикрепляться к слизистой кишечника кролика, а антисыворотка, полученная против этого фактора колонизации, предохраняет новорожденных крольчат от его действия. Этот фактор расположен на фимбриях бактериальной клетки (отсюда его название фимбриальный антиген) и может быть выявлен в реакции гемагглютинации с эритроцитами человека II (A) группы, не подавляющейся в присутствии D-маннозы [7]. Синтез антигена CFAI детерминирован плазмидой, причем спонтанная потеря штаммом H10407 поверхностно расположенного антигена CFAI сопровождается потерей плазмиды с молекулярным весом $60 \cdot 10^6$ дальтон, вместе с этим штамм теряет способность колонизировать кишечник кролика. Очищенный препарат антигена CFAI представляет собой полимерное соединение, состоящее из единичных полипептидных звеньев, содержащих в большом количестве гидрофобные аминокислоты [8].

Выяснилось, что способность или неспособность прикрепляться к слизистой кишечника кроликов *in vivo* четко коррелирует с наличием или отсутствием фимбрий у клеток, выращенных *in vitro*.

Последующее изучение способности *E. coli* прикрепляться к слизистой тонкого кишечника позволило выявить другой фактор колонизации—CFAII, дающий D-маннозорезистентную агглютинацию с бычьими эритроцитами, а детальное изучение этого вопроса с использованием в реакции гемагглютинации эритроцитов человека, бычьих, цыплят, зеленых мартышек и морской свинки дало возможность подразделить изученные штаммы на 7 групп и 26 подгрупп [9].

Изучение распространенности антигена CFAI в естественных условиях показало, что штаммы *E. coli* 078, выделенные от больных диареей людей, синтезируют этот антиген (16 штаммов из 28), тогда как 268 штаммов этой же серогруппы, но выделенные из других источников, такой способностью не обладают [15]. Из 150 культур *E. coli*, выделенных в Чехословакии, носителями плазмиды CFA оказалась половина [17]. Описаны групповые заболевания новорожденных детей, вызванные кишечными палочками, обладавшими антигеном CFAI [18]. Проверка 742 энтеротоксигенных штаммов, выделенных от больных диареей в разных странах, выявила наличие фактора колонизации CFAI у 91 (12%) и фактора колонизации CFAII у 120 (16%) исследованных штаммов [25].

В то же время исследования последних лет показали, что адгезия зависит не только от наличия или отсутствия антигенов адгезии типа CFA, но и опосредуется иными антигенами, также расположенными на

фимбриях и осуществляющих прикрепление бактериальных клеток к клеткам эпителия кишечника человека [24].

Однако способность прикрепляться к клеткам эпителия не является «привилегией» культур *E. coli*, выделенных от людей. Установлено, что многие штаммы эшерихий, выделенные от животных (поросят и телят), также обладают адгезивными свойствами. Ответственны за это особые структуры, расположенные на фимбриях (ресничках, пнях), обозначенные как антигены К88, К99. При этом было установлено, что прикрепление к ворсинкам эпителиальных клеток кишечника поросят является одним из важных моментов в патогенезе диарей у этих животных [2]. Выяснилось также, что генетическими детерминантами этих антигенов являются плазмиды.

Роль антигена К88 в патогенезе диарей была убедительно показана в 1972 г., когда было установлено, что мутанты *E. coli*, лишенные антигена К88, локализовались в просвете кишечника поросят и вызывали гибель 3% подопытных животных при пероральном введении. В то же время исходная культура *E. coli* К88 в тех же случаях приводила к гибели 50% этих же животных. При этом последняя была способна синтезировать антиген К88 в кишечнике и обладала адгезивностью *in vitro* в культуре тканей, подавлявшейся антисывороткой к антигену К88 [11].

При колибактериозе поросят в верхнем отделе тонкого кишечника наблюдается большое количество эшерихий и почти все *E. coli*, выделенные при этом, содержали антиген К88. При этом к изолированным клеткам слизистой кишечника свиней прилипали только те штаммы кишечной палочки, которые содержали антиген К88 [28]. Штаммы *E. coli*, имевшие антиген К88, прикреплялись к щетиночной кайме эпителиальных клеток тонкого кишечника молодых поросят, тогда как культуры, не имевшие этого антигена, такой способностью не обладали [19].

Обнаружилось, что имеется 2 фенотипа поросят—у одного клетки эпителия тонкого кишечника могут связывать антиген, у второго это свойство отсутствует. Пометы поросят от различных родительских пар были трех типов: «положительные», «отрицательные» и «смешанные». Способность связывать антиген К88 оказалась генетически обусловленной и наследовалась по закону Менделя [19].

Штаммы *E. coli*, синтезирующие антиген К88, были выделены при диареях новорожденных поросят, зачастую в весьма высоком проценте случаев—56—98 [23, 28].

Другим фимбриальным антигеном, играющим существенную роль в адгезивных свойствах *E. coli*, а отсюда и в патогенезе диарей, является антиген К99. Показано, что штаммы, имевшие антиген К99, вызывали агглютинацию эритроцитов барана и имели адгезивные свойства, позволявшие им прикрепляться к щетиночной кайме эпителиальных клеток тонкого кишечника телят. При этом перенос плазмиды, детерминирующей синтез антигена К99, штамму, лишенному этого антигена и не способному прикрепляться к эпителиальным клеткам тонкого кишечника телят, сообщает трансконъюганту гемагглютинирующую активность и адгезивные свойства [5]. Установлено, что при перо-

ральном введении телятам штаммов *E. coli* K99⁺ через 6—12 ч происходит утолщение и уменьшение высоты ворсинок, слушивание агрегатов клеток в просвет кишечника [16]. Показано, что штаммы эшерихий, имеющие антиген K99 и синтезирующие энтеротоксин, обладают повышенной патогенностью для телят. Штаммы *E. coli* K99⁺ широко распространены среди культур, выделенных от диарейных телят,—до 98% [4]. Показано участие в процессах адгезии и других фимбриальных антигенов, придающих бактериальным клеткам патогенные свойства [12, 22],—антигенов 987P и Vir.

Интересно отметить, что колициногенный фактор V, ранее рассматривавшийся как фактор антагонизма, также может сообщать клеткам *E. coli* адгезивные свойства [21].

Однако не только уже известные антигены K88, K99, 987P, Vir, CFAI, CFAII могут обуславливать адгезивность у *E. coli*. Показано, что существуют и другие факторы, позволяющие бактериям прикрепляться к клеткам макроорганизма [6, 25]. Чрезвычайно важным является вопрос специфичности адгезии, т. е. связывание фимбриальных антигенов с определенными клетками определенных видов животных и человека. Имеется мнение, что существует строгая специфичность адгезии [3]. Так, например, антиген K88 специфичен для клеток эпителия кишечника новорожденных поросят, K99 связывается с эпителиальными клетками кишечника телят, антигены CFAI и CFAII связываются только с рецепторами эпителиальных клеток кишечника человека и т. д.

Однако уже в ранних работах, посвященных изучению антигена K99, было показано, что ряд энтеротоксигенных штаммов эшерихий, выделенных от больных диареей свиней, обладал антигеном K99, а проверка адгезивной активности штаммов *E. coli* K99⁺, выделенных от диарейных телят, на эпителии кишечника новорожденных поросят показала, что они прикреплялись к ворсинкам эпителия кишечника новорожденных поросят, колонизировали кишечник и вызывали профузную диарею. Более того, энтеробактерии зачастую лучше прикрепляются к клеткам других органов, чем к клеткам органов, из которых они были выделены [24]. Об этом же говорит выделение культур с антигеном K99 от больных диареей новорожденных поросят и возможность адгезии *E. coli* K99⁺ на клетки эпителия их кишечника [14, 22], а также выделение штаммов кишечной палочки с антигеном CFAI при диареех новорожденных поросят [14].

Результаты последующих исследований показали, что возможна адгезия, опосредованная антигеном K99 (играющим значительную роль в патогенезе диарей у телят и поросят), на лимфоциты человека, а уровень связывания этих бактерий был одинаков с таковым бактерий, имеющих антиген CFAI—59% [10]. По другим данным, антиген K99 обеспечивал прикрепление энтеротоксигенного штамма, выделенного от диарейного теленка, к клеткам кишечника человека, хотя и несколько реже, чем при опосредовании антигенами CFAI и CFAII [27]. Имеются сведения об адгезии штамма *E. coli* K88⁺ на клеточные линии человека [1].

По-видимому, существует определенная специфичность адгезивно-

сти, обусловленная различными антигенами, однако она, по всей вероятности, не является столь строгой, и в определенных условиях возможно прикрепление *E. coli*, выделенных от одного вида, на клетки другого вида.

При изучении распространенности фимбриальных антигенов у энтеробактерий, выделенных от больных острыми кишечными заболеваниями в Армении, из 172 больных детей у 125 (72,7%) были выделены энтеробактерии с указанными антигенами, причем у больных с сальмонеллезоподобным течением болезни они определялись у 73,8%, с дизентериеподобным—у 75,5%, при кишечной инфекции невыясненной этиологии—у 68,9%, с кишечным синдромом—у 74,1% больных. В то же время при обследовании здоровых детей эти антигены определялись у 10% детей.

Изучение циркуляции энтеробактерий с фимбриальными антигенами в Армянском Талинском свиноводческом комплексе № 1 в период массовых диарейных заболеваний новорожденных поросят выявило наличие этих микроорганизмов у 95,1% больных поросят, 100% агональных и погибших от диарей поросят, у 83,3% свиноматок, в 75% проб смывов с предметов свинокомплекса, у 73,3% обслуживающего персонала и у 23,1% условно-здоровых поросят.

Определение фимбриальных антигенов у культур энтеробактерий, выделенных при обследовании ферм крупного рогатого скота, показало, что 68% телят на одной из ферм Спитака, 100% телят на одной из ферм Кафана, 78,5% коров фермы в Спитаке и 35,3% проб смывов с предметов фермы в Спитаке были инфицированы энтеробактериями с фимбриальными антигенами. Причем, если у культур, выделенных в свинокомплексе, в основном определялись антигены K88, K99, Vir (73,4%), то у культур энтеробактерий, выделенных при изучении ферм крупного рогатого скота, в 60% случаев обнаруживались факторы колонизации CFAI и CFAII.

Следует отметить, что основная часть адгезивных культур энтеробактерий, выделенных в Армении как у детей, так и у домашних животных, приходилась на *E. coli*, а изучение адгезивности энтеропатогенных, типировавшихся по O-антигену кишечных палочек, показало, что лишь половина изученных штаммов несла антигены адгезии.

Таким образом, в Армении наблюдается широкая циркуляция адгезивных энтеробактерий, в подавляющем большинстве *E. coli*, несущих как антигены K88, K99, Vir, так и антигены CFAI и CFAII.

Подытоживая все вышеизложенное, можно заключить, что адгезивность играет весьма существенную роль в патогенности энтеробактерий, в частности у *E. coli*.

Армянский ордена Трудового Красного Знамени
НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской
паразитологии им. А. Б. Александяна

Поступило 14.VI 1983 г.

ԷՆՏԵՐՈԲԱԿՏԵՐԻԱՆԵՐԻ ԱԴԶԵԶԻՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ԵՎ ՊԱԹՈԳԵՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Տ. ՄՆԱՏԱԿԱՆՈՎ

Ուսումնասիրված են էնտերոբակտերիաների ադհեզիվ հատկությունները և նրանց կապը պաթոգենության հետ: Ցույց է տրված Enterobacteriaceae ընտանիքի բակտերիաների տարածվածությունը, ադհեզիվությունը պայմանավորող ստրուկտուրաների (ադհեզիվության անտիգեններ, կոլոնիզացիայի ֆակտորներ) դերը վաղ մանկական հասակի երեխաների և նորածին ընտանի կենդանիների մոտ՝ սուր աղիքային հիվանդությունների առաջացման գործում:

ADHESIVE PROPERTIES AND PATHOGENECITY
OF ENTEROBACTERIA

S. T. MNATSAKANOV

Adhesive properties of enterobacteria and their relation to pathogenicity have been examined. The wide spreading of adhesiveness of enterobacteria, isolated from ill men and domestic animals, the role of structures, providing adhesion (adhesion antigens, colonization factors) in the development of acute intestinal diseases of children and new-born domestic animals have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнацаканов С. Т., Бондаренко В. М. Биолог. ж. Армении, 36, 10, 96, 1983.
2. Arbuckle J. B. R. J. Med. Microbiol., 3, 333, 1970.
3. Beachey E. H. J. Infect. Dis., 143, 325, 1981.
4. Broaten B. A., Myers L. L. Amer. J. Vet. Res., 38, 1988, 1977.
5. Burrows M. R., Selwood R. J. Gen. Microbiol., 96, 269, 1976.
6. Czirok E., Csik M., Börzokyi M. Acta microbiol. Ac. Sci. Hung., 28, 119, 1981.
7. Evans D. G., Evans D. J., Tjoa W. Infect. a. Immun., 18, 330, 1977.
8. Evans D. G., Evans D. J., Clegg S., Panley J. A. Infect. a. Immun., 25, 738, 1979.
9. Evans D. J., Evans D. G., Young L. S., Pitt J. J. Clin. Microbiol., 12, 235, 1980.
10. Feilberg-Ørgensen N. H., Heron I. Acta pathol. microbiol. Scand., B88, 249, 1980.
11. Jones G. W., Ritter J. M. Infect. a. Immun., 6, 918, 1972.
12. Nagy B., Moon H. W., Isaacson R. E. Infect. a. Immun., 16, 344, 1977.
13. Ofek I., Mirelman D., Sharon N. Nature, 265, 623, 1977.
14. Oliveira M. S., De Castro A. F. P., Serafim M. B., Giorgi W. Vet. Rec., 109, 275, 1981.
15. Ørskov I., Ørskov F. Med. Microbiol., Immunol., 163, 99, 1977.
16. Pearson G. R., Logan E. F. Vet. Rec., 105, 159, 1979.
17. Pusova H., Hlaucova J., Kmetova M., Hochanova M. Cs. pediatr., 37, 392, 1982.
18. Scheftel J. M., Bruce T., Obert G., Popoff M. Y., Coynault C., Le Priol A. Med. malad. infect., 12, 565, 1982.
19. Selwood R., Gibbons R. A., Jones G. W., Rutter J. M. J. Med. Microbiol., 8, 405, 1975.
20. Shipley P. L., Gyles C. L., Falkow S. Infect. a. Immun., 20, 559, 1978.
21. Smith H. W. J. Am. Vet. Med. Ass., 173, 601, 1973.
22. Smyth C. J., Ollson E., Mancalvo C., Soderlind O., Ørskov F., Ørskov I. J. Clin. Microbiol., 13, 252, 1981.

23. Söderlind O., Möllby R. Zbl. Vet. Med., B25, 719, 1978.
24. Sugarman B., Donta S. T. J. Gen. Microbiol., 115, 509, 1978.
25. Thomas L. V., Cravioto A., Scotland S. M., Rowe B. Infect. a. Immun., 35, 1119-1982.
26. Vosbeck K., Handschin H., Menge E. B. Curr. Chemother. a. Infect. Dis., 2, 785-1980.
27. Wadström T., Faris A., Freer J., Habte D., Halberg D., Ljungh A. Scand. J. Infect. Dis. Suppl., 24, 148, 1980.
28. Wilson M. R., Hohmann A. W. Infect. a. Immun., 10, 776, 1974.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 10, 1983

УДК 616.36+616.411+616.33+577.17.085.83

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ РЯДА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКЕ И ЖЕЛУДКЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЖЕРМУКСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВАНН

Р. С. ЭМИНЯН

В экспериментах на крысах показано влияние джермукских минеральных ванн на содержание ряда микроэлементов в печени; селезенке, желудке.

Ключевые слова: микроэлементы, печень, селезенка, желудок, джермукская минеральная вода.

Микроэлементы, находящиеся в организме в весьма малых количествах, обладают высокой физиологической активностью. Они являются не только активаторами, но в ряде случаев и инициаторами различных биохимических превращений, играя исключительно важную роль в образовании ферментов, гормонов, витаминов, в синтезе белка, нуклеиновых кислот, вазоактивных веществ, иммуногенезе, клеточной проницаемости и т. д. [1—4, 6—9].

Исследование сдвигов в содержании микроэлементов в органах и тканях организма под влиянием лечебных минеральных ванн приобретает актуальное значение для выяснения ряда вопросов механизмов их профилактического и лечебного действия.

Ранее нами было показано, что при курсовом приеме ванн из углекислой гидрокарбонатно-хлоридной натриевой кремнистой боросодержащей минеральной воды Арзни определенные микроэлементы через неповрежденную кожу проникают в организм экспериментальных животных, вызывая соответствующие сдвиги в коже, крови, сердце [10].

В задачу настоящего исследования входило изучение вопроса о накоплении, распределении ряда микроэлементов в печени, селезенке, желудочной ткани при курсовом воздействии ванн из маломинерализованной (M—4,2 г/л), слабощелочной (рН 7,1), гипертермальной (68°), углекислой, гидрокарбонатно-сульфатной натриевой кремнистой мышьяковистой минеральной воды Джермук, содержащей в значительном ко-