

4. Ablat A., Halabi M., Mohamad J., Hasan M., Hazni H., Teh S., Shilpi J., Mohamed Z., Awang Kh. Antidiabetic effects of *Brucea javanica* seeds in type 2 diabetic rats, BMC Compl Altern Med., 17, 94, 2017.
5. Auberval N. et al. Oxidative stress type influences the properties of antioxidant containing polyphenols in RINm5F beta cells, Evid Based Compl Altern Med., 15(1), 236, 2015.
6. Bahar E., Akter K., Lee G., Lee H., Rashid H et al. β -Cell protection and antidiabetic activities of *Crassocephalum crepidioides* (Asteraceae) Benth.S.Moore extract against alloxan-induced oxidative stress via regulation of apoptosis and reactive oxygen speices (ROS), BMC Compl Altern Med. 17, 179, 2017.
7. Kondeti VK, Badri KR, Maddirala DR, Thur SK, Fatima SS, Kasetti RB, Rao CA. Effect of *Pterocarpus santalinus* bark on blood glucose, serum lipids, plasma insulin and hepatic carbohydrate metabolic enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats, Food Chem Toxicol, 48, 1281-1287, 2010.
8. Mekitarian F.E, Horita S.M., Gilio A.E. et al Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children, Int. J. Emerg. Med., 7, 14, 2014.
9. Moodley K, Joseph K, Naidoo Y, Islam Sh and Mackraj I. Antioxidant, antidiabetic and hypolipidemic effects of *Tulbagia violacea* Harv. (wild garlic) rhizome methanolic extract in a diabetic rat model, BMC Compl Altern Med., 15, 40, 2015.
10. Nayanatara A.K., Tripathi Y., Nagaraja H.S. et al Effect of chronic immobilization stress on some selected Physiological, biochemical and lipid parameters in Wistar Albino rats, Res J Pharmaceut Biol Chem Sci., 3, 34-42, 2012.
11. Philp A., Macdonald A.L., Watt P.W. Lactate – a signal coordinating cell and systemic function, J Exp Biol 208, 4561- 4575, 2005.
12. Proia P., Di Liegro C.M., Schiera G. et al Lactate as a metabolite and a regulator in the central nervous system, Int J Mol Sci, 17, 1450, 2016.
13. Rajas F., Labruno P., Mithieux G. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: Learning by comparing and contrasting the two disorders. Diabetes Metab, 39 (5), 377-87, 2013.
14. Richard A.H., Tindale L., Lone A. et al Aerobic glycolysis in the frontal cortex correlates with memory performance in wild-type mice but not the APP/PS1 mouse model of cerebral amyloidosis, J. Neurosci, 36, 1871–1878, 2016.
15. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen, J Clin Pathol., 22, 158-61, 1969.
16. Vaibhav W. Influence of stress and fluoxetine on immobility period of mice in tail suspension test and forced Swim test, Asian J Pharmaceut Clin Res, 9, 302-305, 2016.

Биолог. журн. Армении, 1 (69), 2017

ТРАНСЛОКАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССАХ

А. М. АКОПЯН, А. А. АГАБАБОВА

Институт биохимии им. Г. Бунятына НАН РА
hakobyan_angelika@mail.ru

У макроорганизма негативные последствия транслокации наступают только тогда, когда развивается массивная бактериемия, а в процессе бактериальной миграции вовлекаются специфические клоны *E. coli* с комплексом свойств защитной и агрессивной направленности: повышенная серорезистентность, факторы бактериальной персистенции, токсины и т. п. В результате проведенных исследований получены данные о функционировании системы "бактерия- эритроцит" с учетом уровня экспрессии свойств микроорганизмов и внутриэритроцитарного их влияния. Установлен феномен внутриэритроцитарного взаимодействия бактерий.

опухоль-острый лейкоз-транслокация-кишечная палочка

Տրանսլոկացիայի բացասական հետևանքները մակրոօրգանիզմի մոտ առաջանում են այն ժամանակ, երբ զարգանում է զանգվածային բակտերեմիա, իսկ բակտերիալ միգրացիայի պրոցեսում ներգրավվում են *E. coli* սպեցիֆիկ կոններ պաշտպանական և ագրեսիվ ուղղվածությամբ հատկությունների կոմպլեքսով՝ բարձր սերոնեզիստենտություն, բակտերիալ պերսիստենցիայի գործոններ, տոքսիններ և այլն: Իրականացված հետազոտությունների արդյունքում ստացվել են տվյալներ «բակտերիա-էրիթրոցիտ» համակարգի գործունեության մասին՝ հաշվի առնելով միկրոօրգանիզմի հատկությունների էքսպրեսիայի մակարդակը և ներէրիթրոցիտային նրանց ազդեցությունը: Հայտնաբերվել է բակտերիաների ներէրիթրոցիտային փոխազդեցության ֆենոմենը:

ուռուցք- սուր լեյկոզ- տրանսլոկացիա-արիբային ցուպիկ

In a macroorganism, the negative effects of translocation occur only when massive bacteremia develops, , and in the process of bacterial migration specific clones of *E. coli* with a complex of properties of protective and aggressive orientation are involved: increased serousresistance, factors of bacterial persistence, toxins, etc. As a result of the studies, data on the functioning of the "bacterium-erythrocyte" system were obtained, taking into account the level of expression of the properties of microorganisms and their intra-erythrocyte effect. The phenomenon of intra-erythrocyte interaction of bacteria was established.

Tumor-Acute leukemia-Translocation-Escherichia coli

Проблема канцерогенеза является одной из важнейших в современной медицине. Сопутствующие инфекции часто способны вызвать регрессию опухоли и в какой- то степени этот феномен обусловлен транслокацией условно-патогенных микробов и действием их токсинов, цитокинами и другими факторами. В частности, американский ученый Шир с коллегами выделили активное вещество липополисахарид (ЛПС) и показали, что в ответ на него в сыворотке мышей образуется фактор вызывающий геморалический некроз опухоли [1]. Как и почему развиваются воспалительные заболевания? С одной стороны-генетическая предрасположенность, нарушение иммуновоспалительной толерантности, несбалансированный ответ на собственные микробные антигены, с другой – нарушение энергообеспечения нормальных функций, в том числе и барьерной. Особая роль принадлежит микроглии кишечника. Хроническая эндотоксинемия, как результат дисфункции кишечного барьера, формируют устойчивое воспалительное состояние в околожелудочковых зонах мозга, с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспаления на другие участки мозга [2].

Позитивную роль микрофлоры кишечника трудно недооценить: регуляция газового состава кишечника и других полостей организма: морфокинетическое действие (у безмикробных животных снижена митотическая активность эритроцитов, скорость их миграции по микроворсинкам), участие в водно-солевом обмене, в рециркуляции желчных кислот, холестерина и других макромолекул, обеспечение колонизационной резистентности и участие в неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток и тканей (адьювантно – активные соединения, имеющие в качестве действующего начала ЛПС и мурамил дипептид) образуются из нормальной микрофлоры кишечника человека и животных под воздействием лизоцима и других литических агентов, постоянно присутствующих в просвете кишечника [3].

Материалы и методы

Нами было обследовано более двадцати больных с аденокарциномой сигмовидной кишки. Бактериологическое исследование проводили согласно методическим указаниям по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями. Идентификацию высеваемых микроорганизмов проводили с помощью биохимических тестов [4]. Для ультраструктурных исследований использовали методы, принятые в электронной микроскопии для изучения микробов [5]. Просмотр и съемку проводили при помощи электронного микроскопа BS 613 фирмы „Tesla“.

Эритроциты получали у больных с острым лейкозом. На определенную часть эритроцитарного осадка *in vitro* добавляли взвесь кишечной палочки, а на другую часть – физиологический раствор (контроль). После 2-х часовой инкубации взвеси центрифугировали, полученные осадки обрабатывали по общепринятой в электронной микроскопии методике [5], фиксировали 2.5% раствором глютаральдегида, приготовленным на 0.1 М фосфатном буфере с РН 7.2-7.4, дефиксировали 1% раствором OSO_4 на том же буфере. Готовые эпон-аралдитовые блоки резали на австрийском ультратоме фирмы «Reichert - Guhg». Просмотр и съемку ультратонких контррастированных срезов проводили при помощи электронного микроскопа BS 613 фирмы „Tesla“.

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что в основном высевалась кишечная палочка, причем как *lact*+, так и *lact*- формы. Что касается численности “внекишечной” популяции *E.coli*, то в момент операции ее количество было максимально, на второй день уменьшалось и вновь восстанавливалось на 3-4-й день после операции.

Согласно полученным данным у макроорганизма при патологии (аденокарцинома сигмовидной кишки) наблюдается активация процесса транслокации фекальной флоры, в частности *E.coli*, из кишечника и выход ее в кровь, а соответственно, инфицирование внутренних органов и опухоли.

Еще в конце XIX столетия хирург У. Коли обратил внимание на то, что сопутствующие инфекции у онкологических больных вызывали частичное рассасывание опухоли. Инфекционный процесс эндогенного и экзогенного происхождения нередко сопровождается самыми различными повреждающими воздействиями на макроорганизм, в том числе обширные ожоги, радиационное поражение, политравму, массивную кровопотерю, и осложняет течение патологии. Причем у таких больных из крови чаще всего высеиваются энтеробактерии [6]. Во всех этих случаях наблюдается следующий ключевой момент: эшерихии из микробиоценоза кишечника при нарушении иммунобиологических барьеров макроорганизма транслоцируются в мезентеральные лимфоузлы и через портальную венозную систему в кровеносное русло; возникающая при этом бактеремия способствует диссеминации эшерихий в макроорганизме с инфицированием его внутренних органов.

Ультратонкие срезы *E.coli*, полученные из кала онкологических больных, представлены на разных стадиях роста и размножения. Наблюдались бактерии, находящиеся в логарифмической и стандартной фазах, с нормальным строением бактериальной оболочки, цитоплазмой, наполненной выраженными фибриллами ДНК. Однако, у некоторых бактерий имеются изменения в виде сжатия цитоплазмы в кончике палочки и ее отслоения от клеточной стенки вместе с цитоплазматической мембраной. Обнаружена группа бактерий с плазмолизом. Циркулирующие в крови больного кишечные палочки на ультратонких срезах в основном сходны с контрольными. Часто клеточная стенка несколько отстает от цитоплазматической мембраны, иногда видны нечеткие контуры бактериальной стенки. У некоторых бактерий на одном из двух концов видно очаговое расширение периплазматического пространства (рисунок 1).

Полученные электронно-микроскопические данные показывают, что если кишечник, где происходят изменения с микробом, иногда необратимые (образование бесструктурных протопластов), является наименее благоприятной средой для *E. coli*, то кровь, а тем более опухоль – наиболее благоприятные условия для ее существования.



Рис. 1. Очаговое расширение периплазматического пространства.

Возможность проникновения эшерихий за пределы кишечника определяется не только качественными (инвазивными) характеристиками бактерий, сколько дефектами в системе колонизационной резистентности хозяина. Развитие последних сопряжено с ослаблением барьерной функции кишечного микробиоценоза (в том числе за счет количественного снижения его анаэробного звена – бифидумбактерии и др.), повышением проницаемости мукозной выстилки кишечника и нарушением иммунного статуса макроорганизмов [7].

Таким образом, кишечные палочки – возбудители кишечных и внекишечных эшерихиозов различаются по характеру складывающихся симбиотических взаимоотношений макроорганизмов; первые, как правило, исходно формулируют паразитогостальные связи, тогда как вторые преимущественно вступают в комменсальные отношения с хозяином.

Бактерицидные свойства крови и других биологических жидкостей организма играют важную роль в защите организма от инфекции. Они обусловлены как иммунными, так и неиммунными механизмами. К первым относится бактериолитический эффект антител и комплемента, ко вторым – различные бактерицидные белки (протеины, увеличивающие пермеабиллизацию бактерий, лизоцим, лактоферин и др.) и антибактериальные пептиды (дефeksiны, кателицидины) [8].

Поскольку цель последующего исследования *in vitro* оценить роль бактерий в развитии опухолевых процессов и изучить структурные изменения, происходящие с эритроцитами, выделенными у больных острым лейкозом, то полученные данные показали, что эритроциты больных острым лейкозом находятся в состоянии анизоцитоза и пойкилоцитоза, иногда наблюдались эритроциты, увеличенные в три-четыре раза, при этом они приобретали самые разнообразные, причудливые формы (рисунок 2,4).



Рис. 2 Эритроциты причудливой формы.



Рис. 3 Скопления *E. coli*, обычной формы и строения.

На срезах между эритроцитами выявлялись скопления *E. coli*, которые не делились и имели обычную форму и строение (рисунок 3).

При больших увеличениях было видно, что иногда бактерии приближались к эритроцитам, без признаков адгезии. Наблюдалась эритроциты, в разных частях которых обнаруживались мелкие, светлые и круглые образования. Часть этих образований с ровными краями располагалась внутри эритроцита, другая часть с зазубренными очертаниями подходила ближе к поверхности эритроцита (рисунок 4).

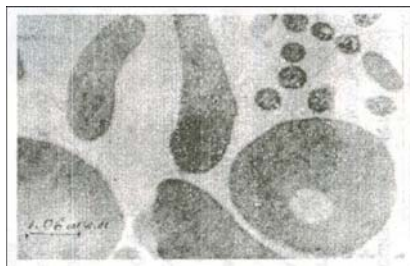


Рис. 4. Эритроциты с мелкими, светлыми и круглыми образованиями.

Неровные края светлых образований свидетельствовали о разрушении цитоплазматической мембраны эритроцита (рисунок 5).

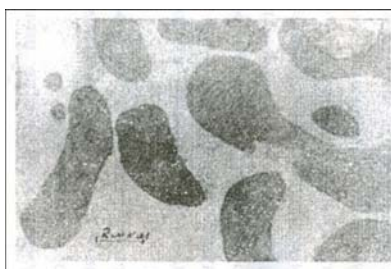


Рис.5. Разрушенная цитоплазматическая мембрана эритроцита.

Вероятно, разрушение происходило в результате воздействия бактерий кишечной палочки [5]. Центально расположенные пузырьки имели разные размеры и, видимо, образовывались после соединения приближающихся отростков измененных эритроцитов (рисунок 6).



Рис. 6. Измененные эритроциты, центрально расположенные пузырьки.

В результате проведенных исследований получены данные о функционировании системы "бактерия-эритроцит" с учетом уровня экспрессии свойств микроорганизмов и внутриэритроцитарного их влияния. Установлен феномен внутриэритроцитарного

взаимодействия бактерий. В пользу этого предположения свидетельствуют разрушение цитоплазматических мембран эритроцитов и появление в них пузырьков с зазубренными краями.

Возможно, взаимодействие бактерий с эритроцитами осуществляется посредством факторов патогенности. Особое место в ряду факторов патогенности занимают внеклеточно секретируемые молекулы с мембрано-повреждающей способностью, получившие общее название "гемолизины". Микроорганизмы, синтезирующие данные молекулы, обладают гемолитической активностью, в результате чего происходит лизис эритроцитов с последующим освобождением гемоглобина [9].

Для реализации и усиления патогенных свойств микроорганизмам необходимо определенное количество железа, которое они должны утилизировать в организме хозяина при развитии инфекционного процесса. Сорбируя из среды железо, бактерии приобретают способность лучше противостоять неблагоприятным факторам, а также получают преимущества в конкурентной борьбе [10].

Литература

1. *Ahazamora R., O' Mahony F., Hervey B. Y.*, Sterolid, 2011, 76, P.861-876.
2. *Бондаренко В. М., Рябченко Е. В.*, ЖМЭИ, 2013, N 2, С. 112-120.
3. *Willis C. L.*, *Toxicol. Pathol.*, 2011, 39(1), P. 172-185
4. *Поздеев О. К., Покровский В. И.* "Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями". М. 1984.
5. *Брюзова В. И., Боровягин В.А. и др.*- Электронно-микроскопические методы исследования биологических объектов. М. Изд-во АН СССР. 1963.
6. *Bacsoti G., Villanacci V.*, *Gastroenterology*, 2007, 18(30), P. 4035-4041
7. *Бондаренко В. М., Рябченко Е. В.*, ЖМЭИ, 2011, N6, С. 101-106.
8. *Мавзютов А.Р., Бондаренко В. М.* – ЖМЭИ. 2007. N1, С. 89-97
9. *Бухарин О. В., Стадников А. А., Усвятцов Б. Я.* – ЖМЭИ. 2006. N4 С. 25 -28.
10. *Будихина А. С., Михайлова Н. А., Биткова Е. Е., Хватов В. Б.* – ЖМЭИ. 2007. N2, С. 53-57.

Биол. журн. Армении, 1 (69), 2017

УДК 577.152.353:615.214

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ КОКТЕЙЛЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ШТАММОВ ПРОБИОТИКОВ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ДИНАМИКЕ ДЕКСАМФЕТАМИН-ИНДУЦИРОВАННОГО БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА.

**Н.Х. АЛЧУДЖЯН, А.А. АГАБАБОВА, Н.О. МОВСЕСЯН,
М.Р. ОГАННИСЯН, А.М. АКОПЯН, О.А. МОВСЕСЯН, Г.А. ГЕВОРКЯН**

*Институт биохимии им. Г. Бунятыана НАН РА,
alchujyan@mail.ru*

Впервые при экспериментальном биполярном расстройстве (БР) показано терапевтическое действие смеси селективных штаммов пробиотиков, обладающих нейроактивным, антигрибковым и иммуностимулирующим воздействием. Их предварительное введение крысам в течение 2 недель до инъекций дексамфетамин (АМРН) и далее 24 дня параллельно с ним, восстанавливало микробиоту и поведенческие характеристики, подавляло процессы перекисного окисления липидов и снижало субклеточную активность изоформ аргиназы, в