

УДК 619:616 - 981.48 - 07:636.4

А. А. Агабабова, Л. А. Авакян

### Значение бактериальной транслокации и ее роль в формировании симбиотических отношений с макроорганизмом

(Представлено академиком М.А. Давтяном 19/IV 2008)

**Ключевые слова:** *микрорганализм, симбиотические отношения, транслокация, липидные перекиси, жирные кислоты, внекишечная популяция*

Кишечная палочка является одним из наиболее изученных видов микрорганализмов. Однако до сих пор эшерихии продолжают привлекать к себе внимание специалистов разного профиля. Интерес к этим бактериям обусловлен их важным значением в нормальной жизнедеятельности и ролью в развитии ряда инфекционно-воспалительных заболеваний у человека.

Убиквитарность, полигостальность и способность к сапрофитическому существованию свидетельствуют о выраженной экологической пластичности вида *E. coli*, обеспечивающей его представителям возможность колонизировать различные экониши и вступать в симбиотические взаимодействия с широким кругом естественных хозяев.

С одной стороны, хорошо известно участие кишечной микрофлоры в обеспечении колонизационной резистентности хозяина, в том числе путем активации его иммунной системы, в процессах пищеварения, в частности за счет морфокинетического действия на слизистую оболочку; в метаболических реакциях макроорганизма, связанных с обменными процессами и синтезом витаминов; в детоксикации ряда эндогенных и экзогенных биологически активных веществ. С другой стороны, микробиоценоз кишечника может выполнять негативную роль: аккумулятора возбудителей эндогенных инфекций; источника сенсibiliзирующих агентов, вызывающих аллергические проявления у человека; продуцента мутагенов, потенциально опасных для

макроорганизма. Характер взаимодействия возбудителей кишечных эшерихиозов с макроорганизмом укладывается в схему паразито-гостальных связей, при которых между партнерами формируются антагонистические взаимоотношения, но иногда взаимоотношения между патогенными *E. coli* и макроорганизмом могут исходно складываться как симбиотические связи либо трансформироваться в таковые из паразито-гостальных. При этом, естественно, нельзя игнорировать значение иммунобиологического статуса макроорганизма.

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 сопровождает самые различные повреждающие воздействия 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 [1].

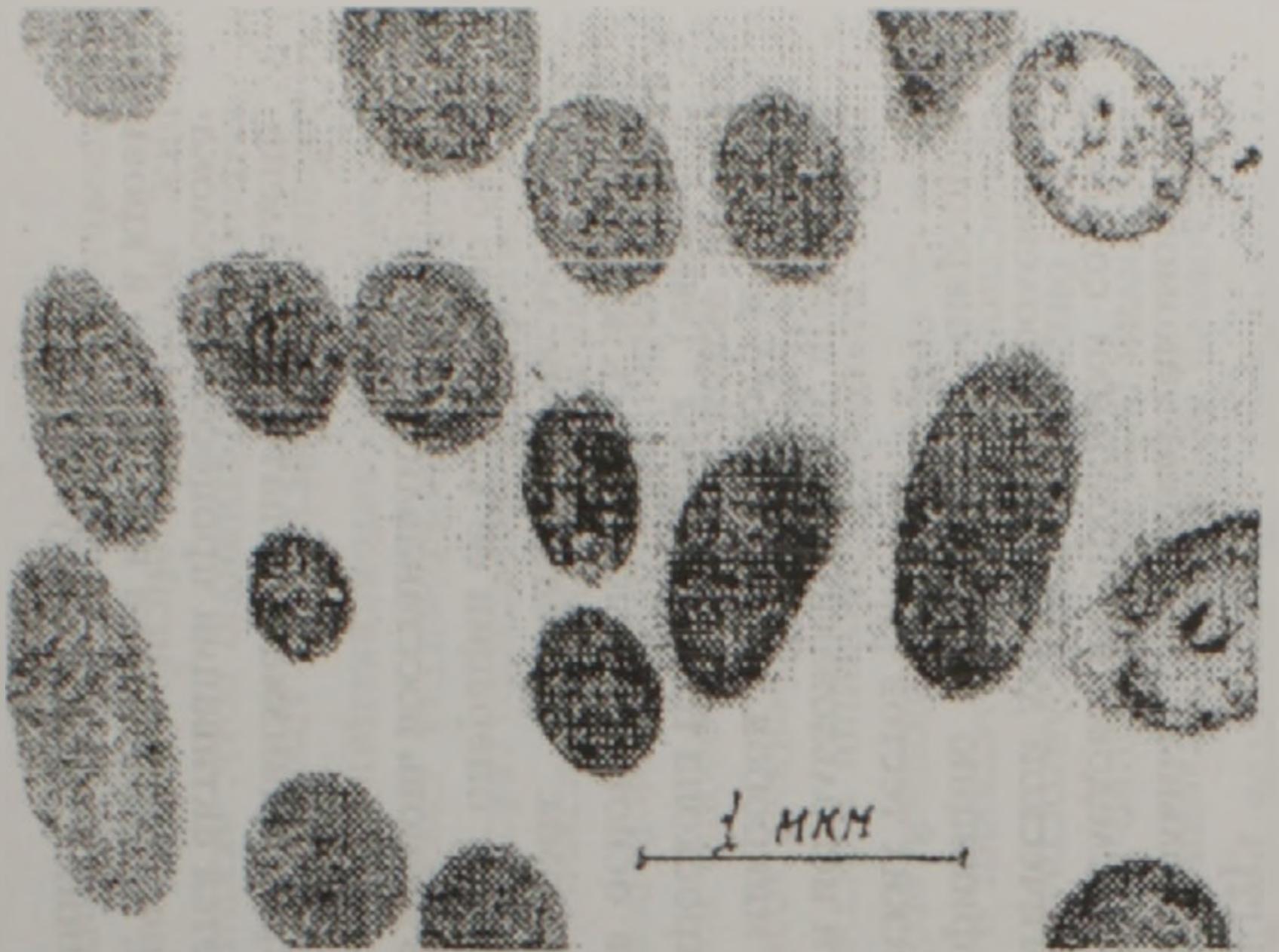
Во всех этих случаях наблюдается следующий ключевой момент эшерихии из микробиоценоза кишечника при нарушении иммунобиологических барьеров макроорганизма транслоцируются в мезентеральные лимфоузлы и через порталную венозную систему в кровеносное русло; возникающая при этом бактеремия способствует диссеминации эшерихий в макроорганизме с инфицированием его внутренних органов [2].

Нами было обследовано более 20-ти больных с аденокарциномой сигмовидной кишки. Бактериологические исследования проводили согласно методическим указаниям по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями. Идентификацию высеиваемых микроорганизмов проводили с помощью биохимических тестов [3].

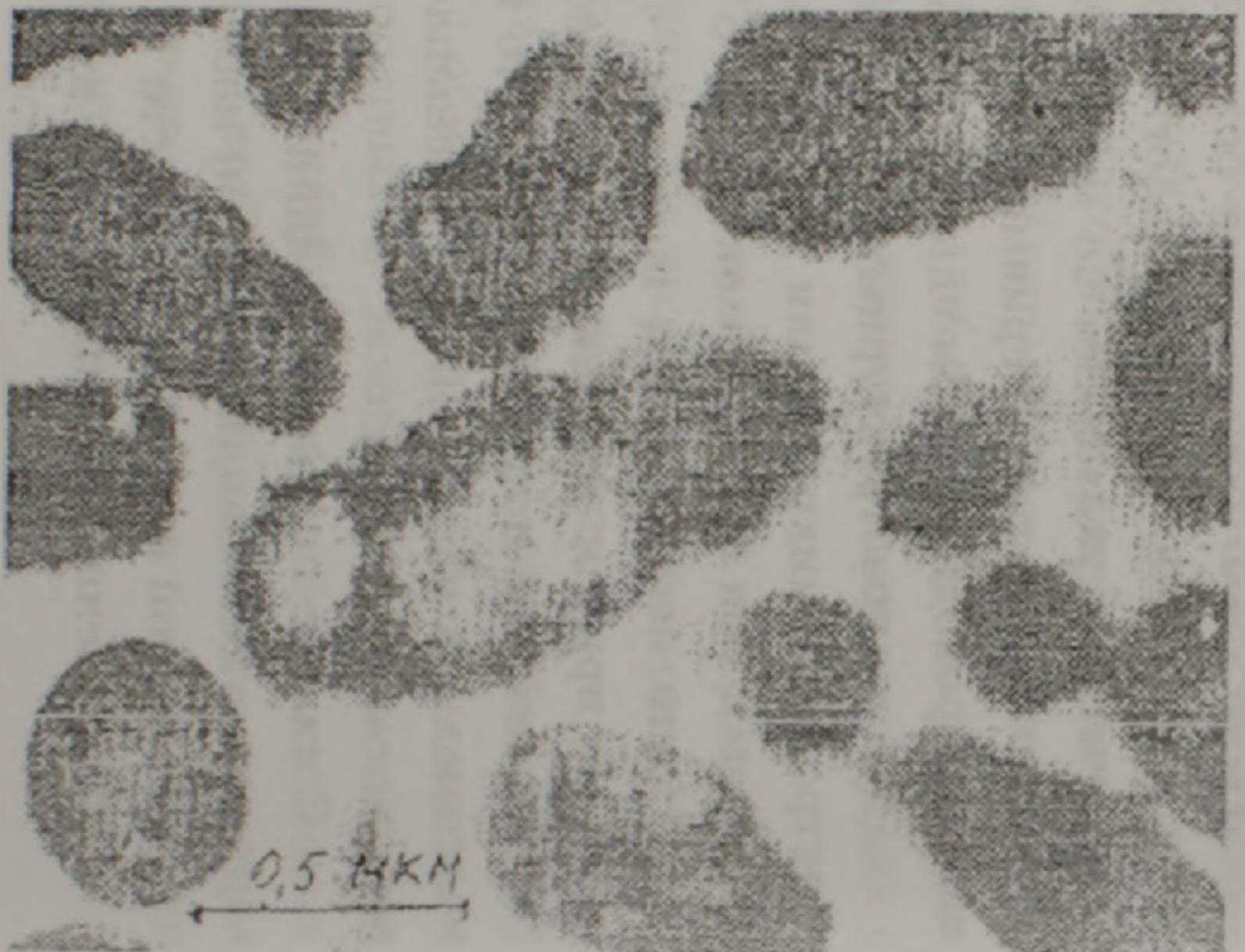
Для ультраструктурных исследований использовали методы, принятые в электронной микроскопии для изучения микробов [4]. Просмотр и съемку проводили при помощи электронного микроскопа BS-613 фирмы "Tesla".

Наши исследования показали, что в основном высеивалась 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.



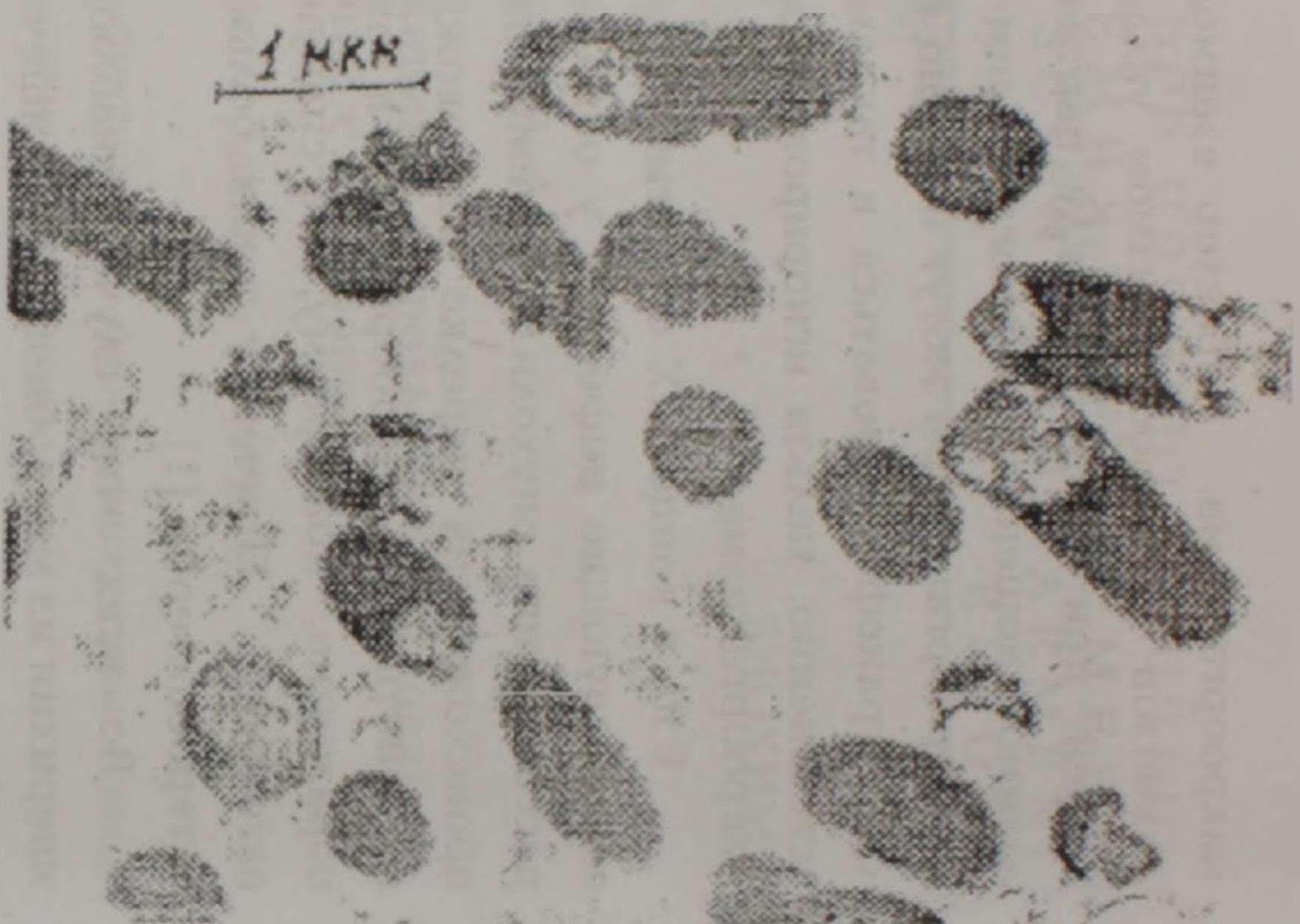
*E. coli, выделенная из кала здорового человека (контроль)*



*E. coli, выделенная с поверхности раны больного*



*E. coli, выделенная из крови больного.*



*E. coli выделенная из кала больного.*

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. Основная часть цитоплазмы заполнена гранулярным компонентом, а иногда цитоплазматическая мембрана инвагинирует в сторону цитоплазмы, кольцевидно ограничивая вакуоль. 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).

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.

Вероятно, возможность проникновения эшерихий за пределы кишечника определяется не столько 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 микроорганизмов [5].

При всей простоте предложенной схемы в патогенезе ВКЭ остается ряд нерешенных вопросов, в частности, любая ли *E. coli*, обитающая в кишечнике, способна преодолеть иммунобиологические барьеры хозяина и вызвать заболевания. Большинство авторов склоняется к положительному ответу, относя все эшерихии в разряд условно патогенных микроорганизмов. Нужно отметить, что бактериальная транслокация наблюдается постоянно даже у здоровых животных, но идет на низком уровне и не сопровождается массивным прорывом живых бактерий в кровь (большая их часть погибает в мезентеральных лимфоузлах). Это побуждает задуматься о физиологическом значении бактериальной транслокации и ее роли в формировании иммунологической реактивности макроорганизма за счет "перманентной поставки"

антигенных стимулов.

Дальнейшая судьба проникших за пределы кишечника эшерихий может быть различна. Лишенные факторов патогенности, непатогенные варианты *E. coli*, вероятно, относительно быстро погибают, столкнувшись с эффекторами иммунитета хозяина (лизоцим, система комплимента, фагоциты), в то время как их патогенные "двойники" сохраняют свою жизнеспособность и способны в конечном итоге вызвать кишечную эшерихиозную этиологию.

Сбщеизвестным является тот факт, что липиды, в том числе и фосфолипиды, комплексуясь с другими компонентами клетки, участвуют в проявлении патогенных свойств микроба. Кроме того, липиды представляют большой интерес как материал для образования перекисей в организме. Ненасыщенные жирные кислоты — основной составной компонент липидов — являются высокоактивными соединениями, способными к спонтанному окислению с образованием активных липидных перекисей, вызывающих ингибирование ферментов и нарушение различных субмикроскопических структур [6].

Сравнительные данные перекисей липидов у некоторых микроорганизмов, нм малонового диальдегида на мг белка

E.coli - доноры					
K88,		K99,		Vir,	
аскорбинат НАДФН		аскорбинат НАДФН		аскорбинат НАДФН	
2.3	3.0	1.1	1.2	2.2	2.3
Реципиент					
Sh. Flexneri R84,					
аскорбинат НАДФН					
2.5		2.5			
Гибридные штаммы					
HvK88 x R84,		HvK99 x R84,		HvVir x R84,	
аскорбинат НАДФН		аскорбинат НАДФН		аскорбинат НАДФН	
1.6	2.0	1.7	2.2	2.0	2.3

Исходя из вышеуказанного нами была сделана попытка выяснить содержание липидных перекисей у некоторых штаммов *E. coli* и их роль в развитии патологических процессов в организме. Уровень липидных перекисей определяли на следующих штаммах: *E. coli* K 88, K 99, Vir (предоставлено Смиттом, Кембриджский ун-т) и *Sh. flexneri* R 84 (предоставлено Лабораторией генетики вирулентности бактерий, Ин-т эпидемиологии, микробиологии им. Гамалеи). Одновременно проверялся уровень липидных перекисей у гибридных штаммов HV K 88 x R 84, HV K 99 x R 84, HV Vir x R 84. Результаты полученных исследований показали, что количество перекисей

у донорских штаммов варьировало в пределах 1 - 2.5, в то время как у реципиентов оно было сравнительно выше. Соответственно у гибридных штаммов, полученных в результате скрещивания, уровень перекисей был выше. Причем во всех этих случаях наблюдалась существенная роль НАДФН — прооксидантной системы.

Трудно сказать, какие механизмы действуют в этом процессе: неодинаковое действие одних и тех же прооксидантных систем (аскорбат и НАДФН) у различных микроорганизмов или неодинаковое количество различных фосфолипидов и соответственно ненасыщенных жирных кислот у данных микроорганизмов. Следующим этапом нашего исследования явилось заражение кроликов теми же штаммами *E. coli* K 88, K 99, Vir. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что регулярное (в течение 3-х дней) введение кроликам суспензии штаммов *E. coli* K 88, K 99, Vir приводит к возрастанию перекисного окисления липидов по сравнению с нормой почти в 3 раза, что отмечается уже на 4-й день. Известно, что процесс свободнорадикального окисления липидов протекает также и в здоровом организме, что имеет важное значение при естественно физиологической репарации клеточных мембран. Активность этих процессов, уровень их физиологической выраженности находятся под контролем антиоксидантных систем, способных блокировать избыток перекисленных липидов. На сегодняшний день еще рано говорить о том, что перекиси липидов могут обуславливать биохимический фактор патогенности у патогенных микроорганизмов, но в то же время можно утверждать, что эндогенные липидные перекиси, являясь первичными молекулярными продуктами свободнорадикального окисления липидов, играют не последнюю роль в развитии патологических процессов в организме, резко усиливая и генерализуя эффект этиологического агента.

Очевидно, что для 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.

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

Институт биохимии им. Г. Х. Бунятына НАН РА

А. А. Агабабова, Л. А. Авакян

### Значение бактериальной транслокации и ее роль в формировании симбиотических отношений с макроорганизмом

Кишечная палочка является одним из наиболее изученных видов микроорганизмов. Однако до сих пор эшерихии продолжают привлекать к себе внимание специалистов разного профиля. Интерес к этим бактериям обусловлен их важным значением в нормальной жизнедеятельности макроорганизма и ролью в развитии ряда инфекционно-воспалительных заболеваний у человека.

Согласно нашим исследованиям для макроорганизма негативные последствия транслокации наступают только тогда, когда развивается массивная бактериемия, а в процессы бактериальной миграции вовлекаются специфические клоны E.coli с комплексом свойств защитной и агрессивной направленности: повышенная серорезистентность, факторы бактериальной персистенции, токсины и т.п.

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

Ա. Ա. Աղաբաբովա, Լ. Ա. Ավագյան

### Բակտերիալ տեղաշարժի նշանակությունը եւ նրա դերը մակրոօրգանիզմի հետ սիմբիոտիկ հարաբերության ձեւավորման մեջ

Կոստարված է սիզմայաձեւ աղու աղնոկարցինոմայով հիվանդների կղանքից, արյունից եւ վիրաբուժական վերքի մակերեսից անջատված աղիքային ցուպիկի անդրակառուցվածքի ուսումնասիրություն:

Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ աղիքային ցուպիկի համար աղին, որտեղ տեղի են ունենում միկրոբի փոփոխություններ, երբեմն՝ անդարձելի, համեմատաբար անբարենպաստ միջավայր է. քան արյունը եւ ուռուցքը, որոնք ապահովում են առավել բարենպաստ պայմաններ ցուպիկի գոյության համար:

Դիտվում է հետեւյալ կարեւոր պահը. մակրոօրգանիզմի իմունակենսաբանական պայմանների խախտման ժամանակ էշերիխիաներն աղիքային միկրոբիոցենոզից տեղաշարժվում են դեպի միջընդերային ավշային հանգույցները եւ դռներակային համակարգի միջոցով՝ դեպի արյան Իոսքը: Այդ ընթացքում ծագած բակտերեմիան նպաստում է էշերիխիայի փարածմանը մակրոօրգանիզմում՝ ախտահարելով նրա ներքին օրգանները: Իր գոյության համար այնտեղ

գրելով բարենպաստ պայմաններ՝ E.Coli-ին առաջացնում է հյուսվածքների ալտերացիա եւ ինֆեկցիոն-բորբոքային պրոցես: Առաջարկված սխեմայի ամբողջ պարզության մեջ էշերիխիաների արտաադիքային էթիոլոգիական պաթոգենեզում մնում են մի շարք չլուծված հարցեր. մասնավորապես՝ արդյո՞ք ցանկացած ադիքային ցուպիկ, ապրելով աղում, ընդունակ է առաջացնել հիվանդություն՝ հաղթահարելով փիրոզ իմունակենսաբանական պատնեշները:

A.A. Agababova, L.A. Avakyan

### The Significance of Bacterial Translocation and its Role in Formation Symbiotic Relations with Microorganism

E.coli is one of the most researched types of the microorganisms. However E coli is still continuing to attract specialists attention from different profiles. Interest in the bacterium is based by its important significance in normal vital functions of the macroorganism and by its role in the development of several infection-inflammatory diseases of people.

According to our researches it is obvious that negative consequences of translocation for macroorganism comes only when massive bacteremia develops and specific clones of E.coli are involved in the process of bacterial migration with complex properties of protective and aggressive direction: factor of bacterial persistence, toxins e t c

Thus, E.coli is the stimulus of intestinal and abenteric esherichioses which differ from each other by feature forming symbiotic relations with microorganism. As a rule, the first one forms parasite – gostal relations whereas the second one comes into commensal relations with host.

### Литература

1. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. - ЖМЭИ. 2005. №6. С. 76-81.
2. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А. - ЖМЭИ. 2000. №1. С. 37-41.
3. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями. М. 1984.
4. Брюзова В.И., Боровягин В.А., соавт. Электронно-микроскопические методы исследования биологических объектов. М. Изд-во АН СССР. 1963.
5. Бондаренко В.М., Ликова Е.А. - ЖМЭИ. 2006. №6. С. 57-63.
6. Арчаков А.М., Владимиров Ю.И. В кн.: Перекисное окисление липидов. М. 1972. С. 241.