

Б. П. КАРАБЕКОВ

К ЦИРКУЛЯЦИИ БРЮШНОТИФОЗНЫХ БАКТЕРИЙ В ПРИРОДЕ (ВО ВНЕШНЕЙ СРЕДЕ И В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА)

Вопрос о возможности существования этиологического начала бактериальных инфекций в «скрытой» форме всегда привлекал к себе внимание микробиологов. Достаточно отметить, что таким проблемам, как проблемы фильтрующихся и L-форм микроорганизмов, в литературе посвящено много работ.

Интерес к этому вопросу нужно считать не случайным, так как он, кроме теоретического, имеет и чисто практические стороны, связанные с организацией рациональных мер диагностики и борьбы с бактериальными инфекционными болезнями.

Жизнеспособность фильтрующихся и L-форм микроорганизмов была доказана многочисленными работами как советских, так и зарубежных исследователей. Экспериментально было доказано, что образование их является результатом действия на бактерии многообразных вредных факторов внешней среды, причем жизнеспособность их в основном определяется характером, интенсивностью и продолжительностью действующих вредных факторов. Определенная роль принадлежит и особенностям биологии самого микроорганизма [11].

Все многообразие имеющихся литературных сведений показывает, что практически мы повсюду можем встречаться с фактом образования как фильтрующихся, так и L-форм микроорганизмов, в том числе и патогенных, обнаружение которых обычными общепринятыми бактериологическими методами не представляется возможным. Последнее обстоятельство прежде всего связано с тем, что эти формы микроорганизмов требуют особых условий для своего развития, не всегда поддающихся учету из-за незнания биологии этого явления.

Не останавливаясь на весьма важных, с нашей точки зрения, фактах образования фильтрующихся и L-форм в культурах микроорганизмов при воздействии различных вредных факторов, наблюдаемых в экспериментальных условиях, а также в организме лабораторных животных при искусственном их заражении, фактах, указывающих на возможность этого же явления в природных условиях, мы сочли необходимым обобщить некоторые литературные данные и собственные наблюдения относительно обнаружения фильтрующихся и L-форм микроорганизмов во внешней среде, в организме больных и здоровых людей.

Практически невозможно разграничить фильтрующиеся формы, образующиеся во внешней среде из клеточных форм, от фильтрующихся

форм, попадающих во внешнюю среду после их образования в организме человека и животных. Да это и не имеет существенного значения. Обнаружение фильтрующихся форм в выделениях человеческого и животного организма доказывает вероятность их попадания во всевозможные объекты внешней среды.

В ряде работ описаны случаи обнаружения во внешней среде, в частности в воде, фильтрующихся форм определенных представителей микробов кишечной группы. Так, фильтрующиеся формы *Vac. lactis aërogenes* удалось обнаружить в воде венецианской лагуны [13], а наличие фильтрующихся форм брюшнотифозных бактерий — в колодезной воде окрестностей Парижа [15, 16], в воде р. Темерничка [9]. Фильтрующиеся формы дизентерийной палочки, а также постоянного обитателя кишечника — протеиморфного стрептококка — были обнаружены в загнившей воде морского аквариума [14]. Имеются сведения об обнаружении фильтрующихся форм кишечной палочки в воде р. Волга [2].

Фильтрующиеся формы, обнаруживаемые в воде, в большинстве случаев принадлежат к микроорганизмам кишечной группы. Это говорит о фекальном загрязнении водоема.

В литературе имеются сведения об обнаружении в организме здоровых и больных людей фильтрующихся форм патогенных бактерий. Так, по данным Е. И. Ананьевой [1], в испражнениях здоровых людей были обнаружены фильтрующиеся формы тифо-паратифозной группы бактерий.

В. В. Сукнев с сотрудниками [10] фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий обнаруживал в крови людей, перенесших в прошлом брюшной тиф.

А. О. Мирзабекян и сотрудники [8] показали, что фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий у больных брюшным тифом обнаруживаются не только в крови, но также в моче и в фекалиях.

Э. Г. Шекоян [12], исследуя кровь брюшнотифозных больных с целью обнаружения фильтрующихся форм тифозных бактерий, сумела показать постоянную возможность обнаружения их в крови больных и реконвалесцентов.

В монографии В. Д. Тимакова и Г. Я. Каган [11] приведены весьма интересные данные, свидетельствующие о возможности обнаружения фильтрующихся и L-форм брюшнотифозных и других патогенных бактерий в крови больных людей.

На протяжении ряда лет [3—7] нами проводилась работа по изучению условий образования и регенерации фильтрующихся форм брюшнотифозных бактерий как в эксперименте (в культурах, в организме лабораторных животных), так и в организме людей при естественной инфекции. В ходе этой работы было установлено, что в организме искусственно зараженных брюшнотифозными бактериями животных (белые мыши и кролики) образуются фильтрующиеся формы этих бактерий [5]. Было показано, что фильтрующиеся формы образуются не только в организме ослабленных животных (применялось облучение животных сублеталь-

ными дозами рентгена), но и в организме иммунных и неиммунных животных.

Целью дальнейших наших исследований было обнаружить фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий в выделениях человека в ходе естественной инфекции брюшным тифом. В процессе этих исследований мы пришли к убеждению, что фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий обнаруживаются не только в крови больных, но и в выделениях их (моча, фекалии). Это убеждение основывалось на результатах изучения 133 фильтратов крови, кала и мочи брюшнотифозных больных, взятых в различные периоды инфекционного процесса, включая и период реконвалесценции [7].

Приводим две истории болезни.

Больной П. Р., 18 лет. Поступил 14/II 1960 г. с диагнозом брюшной тиф.

Из крови, взятой 15/II, была выделена гемокультура. Кровь, кал и моча больного многократно исследовались на наличие фильтрующихся форм *S. typhi*. В кале, взятом на 36-й день болезни, были обнаружены фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий. Вторичная культура была получена на 42-й день исследования фильтрата кала. Она по своим свойствам была похожа на типичную брюшнотифозную палочку, однако не давала сероводорода и была лишена жгутикового антигена (вторичная культура оказалась неподвижной). В дальнейшем восстановились и эти свойства.

Десятикратное исследование кала этого больного, в том числе и порции, взятой на 36-й день болезни, обычными бактериологическими методами не позволило выделить клеточные формы брюшнотифозных бактерий. Следовательно, в порции кала, взятой для исследования на 36-й день болезни, брюшнотифозные бактерии находились в виде фильтрующихся форм. И лишь специальные методы исследования [5] позволили установить их наличие, причем регенерация в клеточные формы осуществилась на 42-й день исследования фильтрата кала.

Больная П. С., 32 года. Поступила 14/VI 1960 г. на 7-й день болезни с диагнозом брюшной тиф (под сомнением). Пятикратное бактериологическое исследование крови на гемокультуру и трехкратное исследование мочи, проведенное обычными бактериологическими методами, дали отрицательные результаты. Отрицательными были также результаты 10 исследований кала этого больного. Реакция Видаля на протяжении всей болезни была положительной в титре 1:200. Нарастания титра в ходе инфекционного процесса не наблюдалось. Больная была выписана на 37-й день болезни в здоровом состоянии.

Фильтрующиеся формы брюшнотифозных бактерий у этой больной были обнаружены: в крови—на 8-й и 10-й день болезни, в моче—на 21-й день болезни. Вторичные культуры из фильтратов крови были получены соответственно на 13-й и 11-й день исследования, причем выделенные культуры по ферментативным и серологическим свойствам относились к так называемым «инертным» формам. Восстановление типичных свойств брюшнотифозных бактерий, включая и вирулентность, у этих штаммов наблюдалось лишь после многократных пассажей через жидкие среды и через организм белых мышей.

Вторичная культура из фильтрата мочи была выделена на 38-й день исследования и обладала всеми свойствами, присущими типичным брюшнотифозным бактериям, включая вирулентность.

Таким образом, дважды из фильтратов крови и один раз из фильтрата мочи после длительных исследований удалось получить регенерированные из фильтрующихся форм вторичные культуры брюшнотифозных бактерий, восстановившие исходные свойства и признаки. Как мы видели, клеточные формы брюшнотифозных бактерий у больной не были обнаружены, несмотря на большое количество бактериологических исследований, проведенных общепринятыми методами.

Приведенные примеры показывают, что как больные брюшным тифом, так и реконвалесценты с калом и мочой могут выделять в окружающую среду жизнеспособные фильтрующиеся формы *S. typhi*. Тот факт, что фильтрующиеся формы, находящиеся в этих выделениях, в лабораторных условиях регенерируют в клеточные формы с восстановлением исходных биологических свойств, вплоть до вирулентности, указывает на такую же возможность в природных условиях, что представляет особый интерес с эпидемиологической точки зрения.

О том, что фильтрующиеся формы *S. typhi* в условиях, искусственно созданных в лаборатории, способны регенерировать в клеточные формы, а затем восстанавливать исходные биологические свойства, говорит то обстоятельство, что из 470 исследованных нами фильтратов (фильтраты брюшнотифозных культур, крови и органов зараженных животных, крови и выделений больных брюшным тифом) было получено 127 вторичных культур, из которых 39 (30,7%) полностью или частично восстановили исходные биологические признаки и свойства, в том числе и вирулентность.

С практической точки зрения не малый интерес представляет также вопрос, способны ли попавшие в организм человека из объектов внешней среды фильтрующиеся формы *S. typhi* регенерировать и реверсировать, способны ли они до восстановления клеточной структуры и исходных биологических свойств вызвать инфекционный процесс.

Мы склонны считать, что фильтрующиеся формы, лишенные собственных ферментных систем и антигенной активности, вряд ли способны непосредственно вызывать инфекционный процесс. Такую возможность надо допустить только лишь после их регенерации в клеточные формы при условии, что при этом восстанавливаются и все присущие этому виду бактерий биологические свойства.

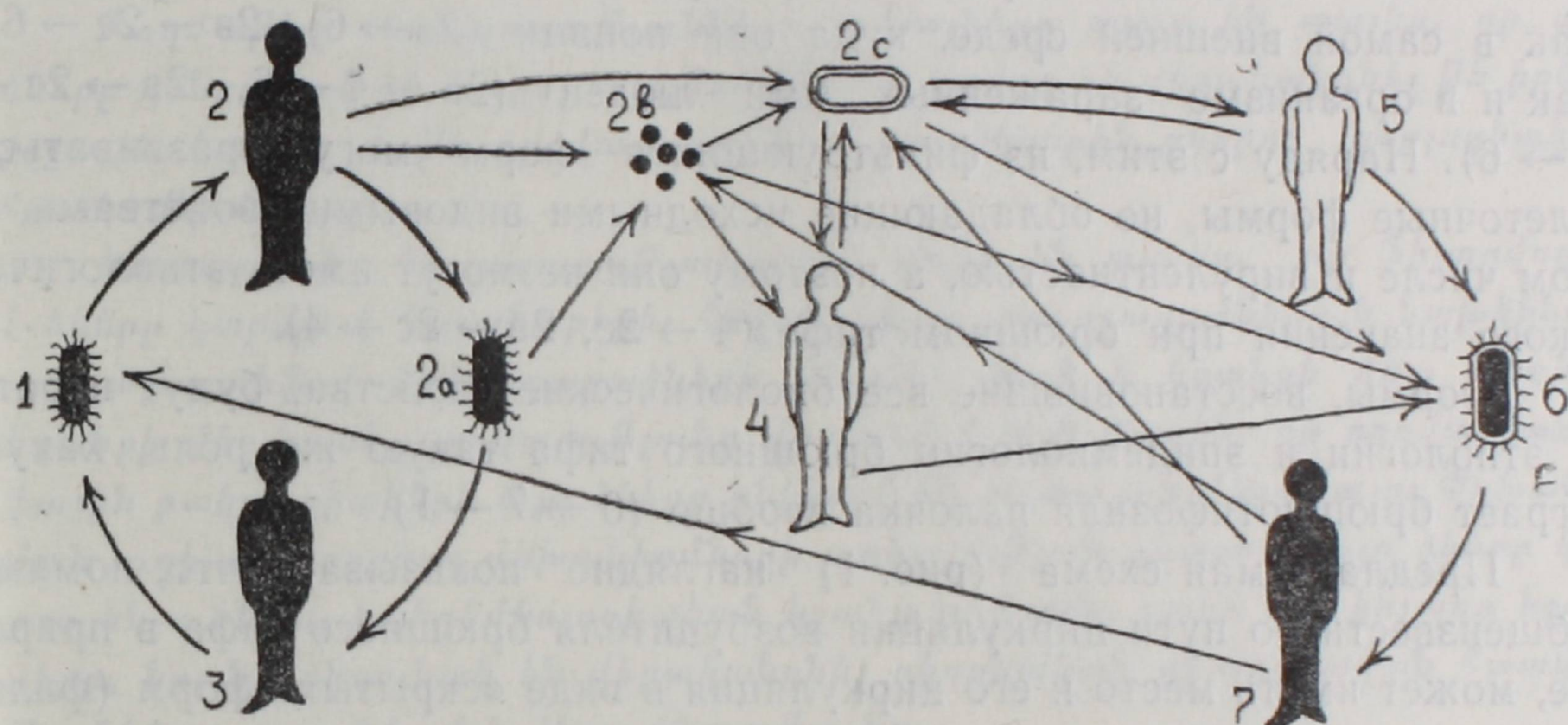
С целью получения ответа на первую часть вышеставленного вопроса нами была поставлена серия опытов на белых мышах и на кроликах, которых заражали фильтратами брюшнотифозных культур, содержащих фильтрующиеся формы этого микроба. Результаты этих исследований [4] показали, что возможность как регенерации, так и реверсии биологических свойств у фильтрующихся форм *S. typhi* сохраняется, по-видимому, только в неиммунном и ослабленном организме, в то время как в иммунном организме такая возможность вряд ли имеется.

Как известно, в подавляющем большинстве случаев из фильтрующихся форм могут развиваться клеточные формы, лишенные исходных видовых свойств и вирулентности. Процент таких культур, по нашим наблюдениям, составляет 69,3. Мы думаем, что они не могут иметь непосредственного этиологического значения, однако за ними сохраняется возможность реверсии исходных видовых свойств, и это делает их потенциально значимыми этиологическими агентами.

Вышеизложенное позволило нам представить себе циркуляцию возбудителя брюшного тифа в природе в виде следующей схемы.

Как видно из вышеприведенной схемы (рис. 1) путь $1 \rightarrow 2 \rightarrow 2a \uparrow 3 \rightarrow 1$ показывает циркуляцию обычных вегетативных клеточных форм возбудителя брюшного тифа, обуславливающих непрерывную цепь sporadic cases и эпидемических вспышек брюшного тифа, и является общепризнанным.

Наряду с этим из организма больных, реконвалесцентов и переболевших в окружающую среду с мочой и калом выделяются и фильтрующиеся формы *S. typhi* (путь $2 \rightarrow 2b$, $3 \rightarrow 2b$). Не исключена возможность образования этих же форм и во внешней среде из попавших туда клеточных форм *S. typhi* (путь $2a \rightarrow 2b$).



УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- КЛЕТОЧНАЯ ФОРМА *S. typhi*.



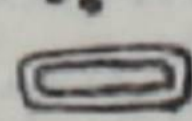
- ЗАРАЖЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИИ.



- ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ФОРМЫ.



- ЗАРАЖЕНИЕ БЕЗ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ.



- РЕГЕНЕРИРОВАННАЯ ФОРМА БЕЗ ИСХОДНЫХ СВОЙСТВ.



- РЕГЕНЕРИРОВАННАЯ ФОРМА С ИСХОДНЫМИ СВОЙСТВАМИ.

Рис. 1. Гипотетическая схема циркуляции возбудителя брюшного тифа в природе.

Регенерация фильтрующихся форм имеет место и в организме, поэтому в схеме предусмотрена возможность попадания во внешнюю среду из организма больных и реконвалесцентов и регенерированных в самом организме клеточных форм ($2 \rightarrow 2c$, $3 \rightarrow 2c$). Резко отличаясь по своим свойствам от исходных и не обладая вирулентностью, при попадании в организм здоровых восприимчивых людей ($2c \rightarrow 5$) они не могут у последних вызвать инфекционный процесс. Конечно, не исключена возможность восстановления ими исходных биологических свойств еще в организме и попадания во внешнюю среду с уже восстановленными свойствами. Но в этом случае мы будем иметь путь, ничем не отличающийся от $2 \rightarrow 2a \rightarrow 3 \rightarrow 1$.

Многочисленные литературные, а также наши данные свидетельствуют, что вирулентность у фильтрующихся форм *S. typhi* восстанавливается лишь после их регенерации в клеточные формы и при условии восстановления последними исходных ферментативных свойств и антигенной структуры. Поэтому трудно предположить, что собственно фильтрующиеся формы *S. typhi*, лишенные как ферментных систем, так и антигенных свойств, способны вызывать инфекционный процесс ($2в \rightarrow 4$). Однако обладая способностью к регенерации и в ряде случаев к реверсии исходных видовых свойств, они могут дать клеточные формы, обладающие всеми необходимыми предпосылками для того, чтобы быть способными вызывать инфекционный процесс. Это может иметь место как в самой внешней среде, куда они попали ($2в \rightarrow 6$, $2в \rightarrow 2с \rightarrow 6$), так и в организме зараженных ими людей ($2в \rightarrow 4 \rightarrow 6$, $2в \rightarrow 2с \rightarrow 5 \rightarrow 6$). Наряду с этим, из фильтрующихся форм могут развиваться клеточные формы, не обладающие исходными видовыми свойствами, в том числе и вирулентностью, а поэтому они не могут иметь этиологического значения при брюшном тифе ($4 \rightarrow 2с$, $2в \rightarrow 2с \rightarrow 4$).

Формы, восстановившие все биологические свойства, будут играть в этиологии и эпидемиологии брюшного тифа такую же роль, какую играет брюшнотифозная палочка вообще ($6 \rightarrow 7 \rightarrow 1$).

Предлагаемая схема (рис. 1) наглядно показывает, что, помимо общеизвестного пути циркуляции возбудителя брюшного тифа в природе, может иметь место и его циркуляция в виде «скрытых» форм (фильтрующиеся и L-формы), которые обычными методами бактериологического и эпидемиологического исследования не обнаруживаются. Схема построена с учетом не только закономерностей эпидемического процесса при брюшном тифе, но и биологии самого возбудителя.

Предложенная схема в определенной степени делает понятным появление спорадических случаев брюшного тифа в местностях сравнительного эпидемиологического благополучия у людей, не имевших контакта с брюшнотифозными больными и бактериовыделителями.

Раскрывая дополнительные пути циркуляции возбудителя брюшного тифа, мы не имеем в виду каких-либо изменений в мерах борьбы с брюшным тифом, известных до сих пор науке и практике. Наоборот, подтверждая их правильность, мы основным считаем санитарно-гигиенические мероприятия, так как борьба со «скрытыми» источниками инфекции пока может быть осуществлена лишь перерывом фекально-орального механизма передачи этой инфекции.

Институт эпидемиологии
и гигиены Министерства
здравоохранения АрмССР

Поступило 14/VII 1966 г.

Բ. Պ. ԿԱՐԱՔԵԿՈՎ

**ԲՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ (ԱՐՏԱՔԻՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐՈՒՄ ԵՎ ՄԱՐԴՈՒ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ)
ՈՐՈՎԱՅՆԱՏԻՖԻ ՀԱՐՈՒՑԻՉՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՅԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Որովայնատիֆի հարուցիչը, ինչպես լաբորատոր պայմաններում, այնպես էլ կենդանի օրգանիզմում (էքսպերիմենտալ պայմաններում և բնական ինֆեկցիայի ժամանակ), ընդունակ է առաջացնելու այսպես կոչված «ֆիլտրվող» և «Լ-ձևեր», որոնք սովորական բակտերիոլոգիական քննությունների ժամանակ ի հայտ չեն գալիս:

Բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալները ցույց են տալիս, որ այդ ձևերը կենսունակ են և որոշ պայմաններում կարող են վերականգնել թե իրենց բջջային կազմը և թե որովայնատիֆի ցուպիկներին բնորոշ բիոլոգիական հատկությունները:

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ֆիլտրվող և Լ-ձևերը կտրելի է հայտնաբերել հիվանդների, առողջացածների և նախկինում որովայնատիֆով հիվանդացածների արյան, մեզի և կղանքի մեջ: Մեզի և կղանքի մեջ նրանց առկայությունը վկայում է այն մասին, որ որովայնատիֆային բակտերիաների այդ ձևերը ընկնում են արտաքին միջավայր: Փոխանցման ուղիների գործող մեխանիզմների առկայության դեպքում այդ ձևերը կարող են ունենալ էպիդեմիոլոգիական նշանակություն, քանի որ, ինչպես նշվեց վերը, նրանք ընդունակ են վերականգնել սկզբնական բիոլոգիական հատկությունները, այդ թվում և վիրուլենտությունը:

Այս բոլորը հնարավորություն են ստեղծում դիտելու որովայնատիֆի ցուպիկների շրջանառությունը բնության մեջ որպես մի բարդ շղթա, որտեղ հարուցիչի «տեսանելի» բջջային ձևերից բացի զգալի տեղ է հատկացվում նաև նրանցից առաջացած ֆիլտրվող և Լ-ձևերին: Սխեմատիկ կերպով այն պատկերված է հոդվածում տեղադրված նկարում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ананьева Е. И. ЖМЭИ, 1936, т. XVII, 6, стр. 876.
2. Жуков-Вережников Н. Н., Гуревич Е. М., Филатова К. В. Вестник микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1934, т. XIII, стр. 19.
3. Карабеков Б. П. Сборник трудов ИЭГ, т. III. Ереван, 1958, стр. 87.
4. Карабеков Б. П. Известия АН Арм. ССР (биол. н.), 1960, т. XIII, 1, стр. 55.
5. Карабеков Б. П. Известия АН Арм. ССР (биол. н.), 1960, т. XIII, 10, стр. 67.
6. Карабеков Б. П. Известия АН Арм. ССР (мед. н.), 1961, т. 1, 4, стр. 19.
7. Карабеков Б. П. Труды Юбилейного пленума УМС Министерства здравоохранения Арм. ССР, посвященного 40-летию установления Советской власти в Армении, т. II. Ереван, 1962, стр. 193.
8. Мирзабекян А. О., Ванцян Е. А., Казазян А. В. ЖМЭИ, 1964, 3, стр. 135.
9. Смагина К. П. Тезисы докладов конференции по бактериофагии и изменчивости микробов. Киев, 1936, стр. 194.

10. Сукнев В. В., Фриауф В. А., Бердыева С. И. Труды Туркменского медицинского института, т. III, 1947, стр. 301.
11. Тимаков В. Д., Каган Г. Я. Биология α -форм бактерий. М., 1961.
12. Шекоян Э. Г. Труды Ереванского медицинского института, т. X, 1959, стр. 155.
13. Bifulco C. Giorn. di Batter. e. Immun., 1927, v. 2, 289.
14. Fejgin Br. C. rend. Soc. Biol., 1926, 94, 246.
15. Haudoroy P. C. rend. Soc. Biol., 1926, 94.
16. Haudoroy P. J. de Phys. et. de Path. gen., 1927, 25, 523.