



## BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE ENDOTOXIN DERIVED FROM GRAM-NEGATIVE INTESTINAL BACTERIA

**Tursunova Shakhzoda Sharof kizi**

**Ruzieva Gulchehra Atoevna**

*teachers of the Afshana College of Public Health named after Abu Ali ibn Sino*

**Abstract:** *The paper considers the structure and biological properties of an endotoxin – a lipopolysaccharide found in the outer membrane of gram-negative bacteria.*

**Keywords:** *endotoxin, intestinal bacteria, lipopolysaccharide*

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНДОТОКСИНА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

**Аннотация:** *Статья посвящена обзору строения и биологических свойств эндотоксина – липополисахарида внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий.*

**Ключевые слово:** *кишечная микрофлора, липополисахарид, эндотоксин*

Эндотоксин (ЭТ) представляет собой липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом наружной мембраны всех грамотрицательных бактерий. Эндотоксин освобождается в просвет кишечника в результате самообновления клеточного пула сапрофитной микрофлоры и/или насильственного разрушения в результате антибактериальной терапии, пищевых отравлений, дисбактериозов, кишечных токсикоинфекций и др. Одна из моделей структуры ЭТ, а именно ЛПС *Salmonella typhimurium*, предложенная О. Westphal, представлена на схеме

Субъединица ЛПС состоит из трех крупных частей: О-цепь, R-кор и липид А. Наружная часть ЛПС – О-цепь – построена из повторяющихся олигосахаридных звеньев, которые состоят из 3-4 сахаров. Эта часть ЛПС определяет специфичность О-антигена бактерий и значительно варьирует у разных видов грамотрицательных бактерий.

Средняя область – R-кор представляет собой олигосахарид, структура которого менее вариабельна, чем структура О-цепи. Наиболее постоянными составляющими R-кор являются сахара, примыкающие к липидной части ЛПС.



## "INNOVATIVE ACHIEVEMENTS IN SCIENCE 2024"

Липид А представляет собой консервативную химическую структуру и обуславливает общность биологических свойств ЛПС всех грамотрицательных бактерий. В естественных условиях синтеза эндотоксина липид А существует в комплексе с тремя молекулами кетодезоксиоктулоновой кислоты. Этот комплекс входит в состав биохимической структуры всех ЛПС. Изолированно он синтезируется в генетически дефектных штаммах грамотрицательных микроорганизмов, так называемых Re-мутантах, и носит название Ре-гликолипида. Именно с этим ферментом ЛПС связан практически весь спектр биологической активности эндотоксина.



Рис.1. Схема строения ЛПС грамотрицательных бактерий

Эндотоксин обладает целым рядом биологических свойств. Перечень видов биологической активности эндотоксина:

- активация лейкоцитов и макрофагов;
- стимуляция продукции эндогенного пирогена, антагониста глюкокортикоидов, интерферона, интерлейкинов, туморнекротизирующего фактора (кахексина) и других медиаторов;
- активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка;
- митогенный эффект;
- активация миелопоеза;
- поликлональная активация В-клеток;
- индукция развития провирусов;
- подавление тканевого дыхания;
- развитие гиперлипидемии;
- активация системы комплемента;
- активация тромбоцитов и факторов свертывания крови;
- гибель клеток;
- местный и генерализованный феномен Шварцмана;



## "INNOVATIVE ACHIEVEMENTS IN SCIENCE 2024"

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС);
- эндотоксиновый шок и развитие острой полиорганной недостаточности [2, с. 8-13].

Большой интерес исследователей к ЛПС обусловлен не только его уникальной структурой и широкой по разнообразию вызываемых эффектов биологической активностью, но и тем обстоятельством, что человек находится в постоянном контакте с ЭТ, так как в кишечнике обитает довольно большое количество Гр- бактерий. До недавнего времени считалось, что неповрежденная слизистая толстой кишки здорового человека является достаточно надежным барьером, предотвращающим попадание ЛПС в кровотоки в больших количествах. В эксперименте чистый ЭТ через кишечный эпителий не проникал [3, Р.43-48]. В связи с этим, общепринятым являлось мнение о том, что ЛПС из кишечника в нормальных условиях в кровотоки не проникает или проникает в незначительных количествах лишь в систему воротной вены, но не в системный кровоток. Однако в последние годы эта точка зрения существенно меняется. Исследования, проведенные под руководством М. Ю. Яковлева в лаборатории патологической анатомии экстремальных состояний Института морфологии человека АМН СССР, впервые установили факт присутствия кишечного ЛПС в общем кровотоке практически здоровых людей [4, с. 127-128; 5]. Последующие исследования показали, что ЭТ проникает в общий кровоток новорожденного уже в первые часы жизни, и этот процесс синхронен с заселением кишечника младенца грамотрицательной микрофлорой [6, с. 67-68]. Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что ЛПС может проникать в кровь плода уже внутриутробно [7, с. 131-137].

Процесс проникновения ЭТ в кровотоки усиливается при повреждениях слизистой кишечника, при дисбактериозах и различных воздействиях, которые сопровождаются транслокацией бактерий и продуктов их жизнедеятельности из кишечника в другие органы и ткани [2, с. 8-13; 8, с. 87-91].

ЛПС может взаимодействовать практически со всеми клетками макроорганизма. На поверхности клеток млекопитающих имеются специфические для ЭТ белковые рецепторы CD 14, CD 18, Toll-рецепторы и другие [9, Р. 439-441]. Функции этих рецепторов различны. При связывании с рецепторным белком CD18 эндотоксин не вызывает активацию полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). В то же время, при связывании с LBP-белком (lipopolysaccharid binding protein) плазмы крови ЛПС, в комплексе с этим белком, реагирует с рецептором CD14 на поверхности клетки, что



## "INNOVATIVE ACHIEVEMENTS IN SCIENCE 2024"

приводит к активации лейкоцитов [10, Р. 2193]. Связывание эндотоксина с Toll-рецептором приводит к активации врожденного иммунитета.

В значительной мере биологическая активность ЛПС обусловлена его взаимодействием с лейкоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками и др. [5]. Основным акцептирующим ЭТ клеточным элементом крови человека являются полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) [4, с. 127-128; 5]. Известно несколько видов взаимодействия ЛПС с лейкоцитами. Взаимодействие гидрофобных структур ЛПС с мембранными компонентами клеток может зависеть от появления под действием ЭТ и содержания на поверхности нейтрофилов эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ELAM) [11, Р. 94]. В частности к ELAM относят селектины. Е-селектин (ELAM-1) присутствует на плазматической мембране нейтрофилов и других фагоцитов. L-селектин (VCAM-1-сосудистая адгезивная молекула) находится на моноцитах и лимфоцитах и не обнаруживается на гранулярных лейкоцитах. Лигандом для адгезивной молекулы VCAM-1 являются медленно реагирующие антигены - VLA (a4, b4), которые также находятся на лимфоцитах и моноцитах. ПЯЛ на действие ЛПС отвечают освобождением цитокинов, интерлейкина-1b (IL-1b) и фактора некроза опухоли (TNF-a), увеличением синтеза VCAM-1. VCAM-1 участвует в адгезии различных типов лимфоцитов, включая связывание В-клеток. Адгезию негранулярных лейкоцитов обеспечивают мембранные иммуноглобулины (ICAM-1, ICAM-2), связывающиеся с лимфоцитассоциированным антигеном- LFA-1. Подобно Е-селектину и VCAM-1, ICAM-1 вырабатывается на агранулоцитах только после их стимуляции IL-1 и TNF-a в ответ на воздействие ЭТ. В опытах на крысах Lewis было отмечено индуцированное повреждение эндотелия эндотоксином через экспрессию ICAM-1 при обработке IL-2, TNF-a и IFN-g. Усиление воздействия ICAM-1 заключается в адгезии лейкоцитов, среди которых преобладают моноциты (около 80%) и Т-лимфоциты (от 8% до 20%). Максимальная адгезия лейкоцитов отмечается к 6 часам с момента воздействия ЭТ и продолжается до 72 часов. Затем моноциты и лимфоциты активно проникают в сосудистую стенку через межклеточные каналы даже неповрежденных эндотелиальных клеток [12, Р. 241].

Следующей особенностью взаимодействия ЭТ с лейкоцитами является Fc-зависимое связывание ЛПС антителами, локализованными на Fc-рецепторах лейкоцитов [13, с. 76-79]. Этот вид взаимодействия приводит к фагоцитозу и инактивации ЭТ.



## "INNOVATIVE ACHIEVEMENTS IN SCIENCE 2024"

После введения кроликам ЭТ в дозе 0,25 мг ЛПС обнаруживается через 1-1,5 часа на 40% циркулирующих ПЯЛ. При этом они не разрушаются, как это было принято считать ранее, а перераспределяются в маргинальный пул микроциркуляторного русла.

ЭТ может быть обнаружен на поверхности гранулоцитов в крови практически здоровых взрослых людей, новорожденных и их матерей [2, с. 8-13; 7, с. 131-137; 5]. Применение иммуноферментного анализа (ИФА) позволило показать, что в тонких мазках крови здоровых людей обнаруживается около 3-4% ПЯЛ, связавших ЛПС в кровотоке. Кроме того, еще около 5% ПЯЛ способны связывать ЭТ *in vitro* при обработке мазков препаратом ЛПС, т.е. у здоровых людей имеются резервы связывания эндотоксина гранулоцитами

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Westphal O. Bacterial Endotoxins // *Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.* 1975. V.49.
2. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // *Архив патологии.* 1996. №2.
3. AU-Benoit R., Rowe S., Boyle P., Garret M. Alber S., Wiener J., Rowe M.I. Pure endotoxin does not pass across the intestinal epithelium *in vitro* // *Shock.* 1998. V.10.
4. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // *Казан. мед. жур.* 1988. №5.