

УДК 616-092.12 : 612.6

## ЭМБРИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ (*E. COLI* И *S. MARCESCENS*) ПРИ ВВЕДЕНИИ ИХ САМЦАМ КРЫС ПЕРЕД СПАРИВАНИЕМ

*Е.А. Поглавская; Р.Е. Лис, к.б.н.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», ЦНИЛ

*Исследовалось влияние липополисахаридов грамотрицательных бактерий на процессы развития беспородных белых крыс в антенатальный период при введении липополисахаридов самцам перед спариванием. Выявлено, что введение липополисахаридов грамотрицательных бактерий самцам крыс за 45-55 суток до спаривания с интактными самками, приводит к значительному увеличению доимплантационной внутриутробной гибели зародышей.*

**Ключевые слова:** липополисахарид, онтогенез.

*We investigated the influence of gram-negative bacterial lipopolysaccharides administered to male mongrel rats before coitus on the antenatal development of pups. Such lipopolysaccharides injected 45-55 days before the coitus with intact females led to the significantly more frequent intrauterine deaths before the implantation.*

**Key words:** lipopolysaccharide, ontogenesis.

### Введение

Исследования последних лет убедительно доказали, что микробные агенты играют значительную роль в нарушении процессов внутриутробного развития [6]. Среди причин антенатальной гибели на долю внутриматочной бактериальной инфекции по разным источникам приходится от 5,3 до 27% [3]. В результате воздействия бактериальных агентов у плодов и новорожденных регистрировались внутриутробные пневмонии, гнойный менингит, гематогенный сепсис, язвенно-некротический энтероколит [2, 5]. Этиология указанных патологических изменений связана с инфекционными процессами у матери (инфекции родовых путей, мочевого тракта) [1].

Среди возбудителей внутриутробных инфекций наиболее часто встречаются грамотрицательные бактерии, в частности, кишечная палочка [2, 7]. Кроме жизнеспособных микробов, эмбриотоксическое действие оказывают и их эндотоксины, в состав которых входит липополисахаридная субстанция, обладающая выраженным биологическим действием в отношении иммунной, эндокринной, кроветворной систем и системы свертывания крови [10].

Бактериальные липополисахариды при воздействии на организм матери во время беременности вызывают врожденные пороки развития (преимущественно костной и нервной систем); токсическое поражение внутренних органов; гемолитическую болезнь новорожденных, вызванную иммунным конфликтом между организмами матери и плода; нарушение дифференциации тканей внутренних органов и коры головного мозга у плодов [1, 8]. Указанные нарушения внутриутробного развития лежат в основе патологии постнатального онтогенеза. При этом следует отметить отставание в развитии, анемию, нарушения в формировании

внутренних органов и коры головного мозга [1, 8].

Однако в литературных источниках совершенно не освещена роль ЛПС грамотрицательных бактерий в нарушении процессов онтогенеза потомства при воздействии на организм самца перед спариванием.

Исходя из вышеизложенного, нами была поставлена цель исследования: изучить влияние липополисахаридов грамотрицательных бактерий на процессы развития в антенатальный период беспородных белых крыс при воздействии на организм самца перед спариванием.

### Материалы и методы

В качестве агента воздействия нами были взяты бактериальные ЛПС *E. coli* и *S. marcescens* (Sigma).

В эксперименте было использовано 18 самцов, 78 беременных самок и 235 плодов беспородных белых крыс. Масса самцов и самок составляла 200 – 250 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария.

Из самцов были сформированы две подопытные и одна интактная группы.

Самцам первой подопытной группы вводился ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентриально, однократно; самцам второй подопытной группы – ЛПС *S. marcescens* в той же дозе. Самцы интактных групп не подвергались никаким воздействиям.

Самцов подопытных групп спаривали с интактными самками, начиная с сорок пятого дня после воздействия, на протяжении 10 дней. При этом каждого самца из подопытной группы спаривали с шестью самками (для нивелирования индивидуальных особенностей самок), а каждого самца из интактной группы – с одной самкой.

Для определения возможных нарушений разви-

тия в антенатальный период беременных самок подопытной и интактной групп декапитировали под эфирным наркозом на 20-й день беременности. После вскрытия маток подсчитывали количество мест имплантации и живых плодов. В яичниках определяли количество желтых тел. Определяли массу плацент, живых плодов и плодно-плацентарный коэффициент.

Под лупой МБС-1 с двойным увеличением производили внешний осмотр плодов с целью выявления врожденных пороков развития и признаков нарушения кровообращения в виде кровоизлияний. Эмбриотоксическое действие ЛПС *E. coli* при введении его самцам крыс перед спариванием оценивали с помощью показателей пре- и постимплантационной гибели [4].

Полученные результаты по группе из шести самок, оплодотворенных одним из подопытных самцов, усреднялись и использовались в качестве одной из вариантов в вариационном ряду при статистической обработке. Для всех количественных характеристик определяли среднее значение по группе ( $M$ ) и ошибку среднего значения ( $m$ ). Достоверность различий определяли, используя критерий Стьюдента.

#### Результаты исследования

При спаривании самцов, получавших липополисахариды *E. coli* и *S. marcescens*, с интактными самками, наблюдается резкое повышение предимплантационной гибели зародышей. При воздействии ЛПС *E. coli* этот показатель выше, чем у интактных животных более, чем в 17 раз, а при воздействии ЛПС *S. marcescens* – более, чем в 10 раз. Различия при этом статистически достоверны (табл. 1).

Таблица 1. Показатели пре- и постимплантационной гибели зародышей животных подопытной и интактной групп

Воздействие	Показатель преимплантационной гибели	% к интактным	Показатель постимплантационной гибели	% к интактным
ЛПС из <i>E. coli</i>	$5,72 \pm 0,90^*$	1733	$0,24 \pm 0,17$	141
ЛПС из <i>S. marcescens</i>	$3,41 \pm 0,62^*$	1033	$0,48 \pm 0,32$	282
Интактная	$0,33 \pm 0,21$	100	$0,17 \pm 0,17$	100

\*- статистически достоверные различия с интактными показателями.

Показатели постимплантационной гибели плодов при воздействии липополисахаридов несколько выше, чем у интактных животных: при воздействии ЛПС *E. coli* этот показатель выше, чем у интактных животных в 1,4 раза, а при воздействии ЛПС *S. marcescens* – в 2,8 раза, однако различия при этом статистически недостоверны (табл. 1).

У живых плодов подопытных и интактной групп на 20-й день беременности масса тела, масса плаценты и плодно – плацентарный коэффициент статистически достоверно от интактных показателей не отличаются (табл. 2).

Таким образом, введение липополисахаридов *E. coli* и *S. marcescens* самцам крыс за 45 – 55 суток до спаривания с интактными самками, приводит к резкому увеличению доимплантационной внутриутробной гибели зародышей, при этом постимплантационная гибель находится в пределах нормы.

Таблица 2. Масса плодов и плацент, плодно – плацентарное отношение животных подопытной и интактной групп

Воздействие	Масса плодов, Г	% к интактным	Масса плацент, Г	% к интактным	Плодно-плацентарное отношение	% к интактным
ЛПС из <i>E. coli</i>	$2,19 \pm 0,42$	97,3	$0,60 \pm 0,27$	95,2	$3,67 \pm 0,12$	99,5
ЛПС из <i>S. marcescens</i>	$2,86 \pm 0,36$	127,1	$0,63 \pm 0,26$	100,0	$3,98 \pm 0,49$	107,9
Интактная	$2,25 \pm 0,83$		$0,63 \pm 0,28$		$3,69 \pm 0,68$	

\*- статистически достоверные различия с интактными показателями.

Исходя из этого, можно предположить, что бактериальные липополисахариды *E. coli* и *S. marcescens* обладают мутагенным эффектом, так как прямое их действие, или опосредованное через организм матери, в данном случае исключается. Поэтому в результате действия «доминантных леталей», происходит гибель зародышей [11].

#### Литература

- Бандажевский Ю.И. Иммунная регуляция онтогенеза. - Гомель, 1994. - С.14 -24.
- Грищенко В. И., Яковцева Л. Ф. Антенатальная смерть плода – М: Медицина, 1978 - 280 с.
- Гуртовой Б. Л, Воропаева С. Д., Кирюшенков А. П., Елизарова И. П. Роль внутриматочной бактериальной инфекции в перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. - 1982. - № 1. - С. 32 -36.
- Дыбан А. П., Баранов В. С., Акимова И. М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ // Арх. анат. – 1970. - Т. 59 - № 10 - С. 89 - 100.
- Ивановская Т. Е. Пренатальные инфекции // Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Под ред. Т. Е. Ивановской. Б. С. Туман. -М.: Медицина, 1981. - С. 10 -27.
- Кулаков В.И., Голубев В.А. Основные направления научных исследований по акушерству в 90-ые годы // Акушерство и гинекология. – 1995. - № 2.- С. 3-5.
- Кулаков В. И., Гуртовой Б.П., Аникирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология – 2004 - № 1. - С. 3-6.
- Лис Р. Е., Бандажевский Ю.И. Влияние бактериального липополисахарида продигозана на антенатальный нейрогенез коры больших полушарий плодов белых крыс // Известия АН БССР, сер. биол. наук. – 1986. - № 4. – С. 76 – 79.
- Макаров О.В., Бахарева И.В., Таранец А.Н. Современные представления о внутриутробной инфекции. // Акушерство и гинекология. – 2004. - № 1- С. 10-12.
- Павлович Н.В., Тынянова В.И. Возможные механизмы реализации токсического потенциала липополисахаридов патогенных бактерий// Молекулярная генетика, микробиология и вирусология - 2005 - № 2 – С. 9-13.
- Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека – М.: Мир, 1990. – Т. 2. – С. 231

#### Resume

EMBRYOTROPIC EFFECTS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDES (ESCHERICHIA COLI AND SERRATIA MARCESCENS) ADMINISTERED TO MALE RATS BEFORE COITUS  
E.A. Poplawsкая, R.E.Lis  
Grodno State Medical University

We investigated the influence of gram-negative bacterial lipopolysaccharides administered to male mongrel rats before coitus on the antenatal development of pups. Such lipopolysaccharides injected before the coitus with intact females led to the significantly more frequent intrauterine deaths before the implantation.

Поступила 31.01.07