

## БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Дремина Н.Н.<sup>1</sup>, Чепурных Е.Е.<sup>1</sup>, Фадеева Т.В.<sup>1</sup>, Шурыгина И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, e-mail: drema76@mail.ru

В обзорной статье представлена проблема бактериальной транслокации при перитоните. Перечислены виды микроорганизмов, находящиеся в здоровом кишечнике, а также этиологически значимые представители аутофлоры, участвующие в развитии абдоминальных инфекций. Так, среди облигатных анаэробов и аэробов раньше основное место отводилось грамотрицательным бактериям семейства *Enterobacteriaceae*, псевдомонадам в сочетании с анаэробными микроорганизмами. Однако в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что грамположительные бактерии имеют явное преимущество в этиологии перитонита. Представлены основные компоненты кишечного барьера: гликокаликс, однослойный железистый эпителий, компоненты иммунной и сосудистой систем, комменсальные бактерии. Выявлено, что кишечный барьер снижается при транслокации микроорганизмов, травмах, ожогах, воспалительных реакциях, гипоксии клеток, иммунодепрессии, стрессе. Рассмотрены пути и механизмы проникновения бактерий через кишечную стенку. Так, непосредственно транслокация осуществляется через эпителиоциты и межклеточное пространство, а также с помощью М-клеток и фагоцитов. Высокий уровень транслокации при этом имеют энтеробактерии, кишечная, сенная палочки, протей. Проанализированы состояния организма, при которых микробная транслокация усиливается. На сегодняшний день существуют определенные трудности и с диагностикой бактериальной транслокации, которая направлена на анализ в основном косвенных признаков. Нерешенность проблемы бактериальной транслокации требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: бактериальная транслокация, перитонит, кишечный барьер

## BACTERIAL TRANSLOCATION IN PERITONITIS

Dremina N.N.<sup>1</sup>, Chepurikh E.E.<sup>1</sup>, Fadeeva T.V.<sup>1</sup>, Shurygina I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: drema76@mail.ru

The review article presents the problem of bacterial translocation in peritonitis. The types of microorganisms in the healthy intestine, as well as etiologically significant representatives of flora involved in the development of abdominal infections are listed. Previously, the main place in the development of peritonitis was given to gram-negative bacteria of the *Enterobacteriaceae* family, *Pseudomonas* in combination with anaerobic microorganisms. However, in recent years, there has been evidence that gram-positive bacteria have a clear advantage in the etiology of peritonitis. The main components of the intestinal barrier are presented: glycocalyx, single-layer glandular epithelium, components of the immune and vascular systems, and commensal bacteria. It was revealed that the permeability of the intestinal barrier increases in case of injuries, burns, inflammatory reactions, cell hypoxia, immunosuppression, stress. The mechanisms of bacteria penetration through the intestinal wall are considered. So, directly translocation is carried out through epithelial cells and intercellular space, as well as using M-cells and phagocytes. *Enterobacteria*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* have a high translocation ability. Established conditions of the body in which microbial translocation increases. To date, there are certain difficulties in the diagnosis of bacterial translocation. Diagnosis is currently aimed at analyzing mainly indirect signs. The unsolved problem of bacterial translocation requires further research.

Keywords: Bacterial translocation, peritonitis, intestinal barrier

Несмотря на успехи в области абдоминальной хирургии, перитонит до сих пор является одним из наиболее тяжелых осложнений воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Летальность при данной патологии остается на высоком уровне и составляет по данным различных авторов от 60 до 60% [1, 2]. Однако, несмотря на технологические достижения в хирургии и применение антибактериальных препаратов, значительного снижения уровня смертности не наблюдается, что свидетельствует о

нерешенности данной проблемы.

Для углубленных представлений о течении инфекционного процесса с учетом опасности его генерализации (перитонеальный сепсис) большое значение имеет исследование транслокации микробной флоры, являющейся одним из основных механизмов патогенеза при распространенных формах перитонита. В связи с этим, несмотря на достаточное количество исследований, посвященных этой проблеме, продолжение изучения взаимодействия микрофлоры кишечника и макроорганизма, а также патофизиологических механизмов формирования и развития бактериальной транслокации при хирургических инфекциях является актуальным.

**Цель:** провести критический анализ информации и обсудить важнейшие вопросы по проблеме бактериальной транслокации при перитоните.

Одной из основных причин развития воспалительного процесса в брюшной полости является аутоинфекция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которой вид микроорганизмов и их вирулентность являются определяющим фактором особенности развития, клинических проявлений и исхода заболевания [3, 4]. Известно, что популяция микробов ЖКТ насчитывает около 40 000 видов, и только 30–40 из них составляют практически 98–99% микробиоты кишечника с преобладанием фирмикутов и бактероидов у всех позвоночных.

Перитонит носит полимикробный характер заболевания с участием как аэробных, так и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако ведущее место в инфекционной патологии человека (и при перитоните, в частности) занимают облигатные неспорообразующие анаэробы и их ассоциации с аэробами. Считается, что среди них этиологически значимыми агентами в развитии перитонита являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichiacoli*, *Proteusspp.*, *Klebsiella* – *Enterobacter* – *Serratia*), псевдомонады в сочетании с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroidesfragilis*, *Bacteroidesspp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*). Однако в последнее время стали появляться работы, в которых сообщается, что бактериальный спектр изменился во всем мире с преобладанием грамположительных бактерий (16,6–68,3%) [5, 6], что, возможно, обусловлено увеличением использования хинолонов для профилактики бактериальных инфекций и обработки инструментария.

Известно, что кишечная микрофлора подразделяется на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатная микрофлора представлена анаэробами (бифидобактерии, лактобактерии, пропионобактерии, пептострептококки) и аэробами (энтерококки, эшерихии). Факультативная микрофлора делится на сапрофиты (бактериоиды, пептококки,

стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибы), аэробные, анаэробные бациллы и условно-патогенные энтеробактерии (клебсиеллы, протей, цитробактеры, энтеробактеры). Необходимо заметить, что состав и количество микроорганизмов каждого отдела пищеварительного тракта различается, но остается постоянным, так как бактерии образуют пристеночные микроколонии, способные фиксироваться к определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. Так, в слизистой оболочке тонкой кишки преобладают рецепторы для аэробных бактерий, в то время как в толстой кишке находятся преимущественно рецепторы для представителей анаэробной флоры. И лишь незначительная часть кишечных бактерий находится в просвете кишечника. Более того, анаэробы и аэробы имеют соотношение 100:1, соответственно первые ограничивают колонизацию и разрастание других потенциально инвазивных микробов, тем самым ограничивая потенциально патогенные бактерии.

При возникновении воспалительного процесса в брюшной полости нарушается барьерная функция кишечника [7, 8]. В состав кишечного барьера входят однослойный железистый эпителий, гликокаликс, состоящий из протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов, а также молекулы и клеточные компоненты, относящиеся к иммунной, сосудистой системам. Отдельно выделяют комменсальные бактерии, функцией которых является взаимодействие с остальными представителями микрофлоры кишечника и соматическими клетками [9]. При этом все компоненты кишечного барьера функционируют в условиях постоянной регенерации.

Снижение барьерной функции кишечника приводит к микробной (бактериальной) транслокации, при которой некоторые жизнеспособные микроорганизмы и их токсины способны преодолеть поврежденную кишечную стенку [10-12]. Незначительное количество микроорганизмов способно преодолеть слизистую оболочку кишечника и вне патологии [13], однако при попадании в общий кровоток уничтожаются купферовскими клетками печени [14].

Некоторые исследователи описывают бактериальную транслокацию как физиологический, защитный механизм [15]. Однако по-прежнему существует вопрос: где же заканчивается норма и начинается патологический процесс [16]?

Сегодня известно, что не все микробы способны преодолеть кишечный барьер. Способность к транслокации чаще имеют энтеробактерии, кишечная палочка, протей, сенная палочка. Средний уровень транслокации наблюдается у грамположительных аэробов. Хуже всего преодолевают кишечный барьер облигатные анаэробы.

Усиливаясь транслокация бактерий может при качественном и количественном изменении микрофлоры кишечника, а также при нарушенном местном (энтеральном)

иммунитете [17].

При таких расстройствах, как дисбактериоз, нормальный состав микрофлоры кишечника постепенно изменяется с преобладанием патогенных микроорганизмов. И, когда их количество достигает критического уровня (для аппендикса это  $10^9/\text{г}$ ), микроорганизмы с эндотоксинами способны преодолеть кишечный барьер [18]. Однако количество микроорганизмов для транслокации бактерий не является абсолютным, а зависит от таких факторов, как состояние всего организма, уровень иммунитета и даже возраст. Наряду со множеством патологических состояний особенно часто подобные расстройства наблюдаются у людей с бактериальным перитонитом.

Изменение микрофлоры в количественном соотношении происходит вследствие нарушения перистальтики кишечника. Причиной таких нарушений могут стать нервно-мышечные расстройства, онкологическая и эндокринная патология, а также инфекционные и аутоиммунные заболевания [19]. Одновременно с колонизацией тонкой кишки микроорганизмами происходит изменение толерантности к резидентной аутофлоре, что в свою очередь ведет к таким осложнениям, как перитонит и сепсис [20].

К гиперколонизации бактерий в слепой кишке способно привести применение некоторых антибиотиков в течение нескольких дней, что было доказано в эксперименте на мышах [16].

Также кишечный барьер снижен при гипоксии клеток, наличии провоспалительных цитокинов и воспалительных реакциях в целом, снижении метаболизма, термальных поражениях, травмах, хирургических вмешательствах, иммунодепрессивных и стрессовых состояниях [21, 22, 23].

Бактерии могут проходить через кишечную стенку несколькими способами: через М-клетки [24, 25], с помощью мигрирующих фагоцитов, а также через эпителиальные клетки и межклеточные пространства [26-28].

Известно, что морфологически энтероциты тонкой кишки характеризуются наличием большого количества микроворсинок, в то время как энтероциты в области лимфоидных образований лишены микроворсинок. Такими энтероцитами являются М-клетки. М-клетки на апикальной части имеют большое количество бета-1интегринов, необходимых для инвазинзависимого проникновения бактерий. Взаимодействие инвазина бактерий с бета-1интегрином приводит к поглощению бактерий из просвета кишечника с образованием везикул. Транспортировка бактерий через межклеточное пространство в пейеровы бляшки происходит без изменения содержимого эндоцитозных пузырьков, так как в М-клетках нет собственных лизосом. Антигены, поступающие из полости кишечника, активируют лимфоциты, которые располагаются в межэпителиальных складках. В результате происходит

стимуляция иммунного ответа в лимфоидной ткани кишечника [29, 30, 31]. Наличие иммуносупрессии значительно подавляет иммунный ответ, что приводит к таким состояниям, как сепсис.

Наряду с этим из М-клеток бактерии могут диссеминировать в соседние энтероциты после взаимодействия с их базолатерально расположенными бета-1-интегринами.

Непосредственно через М-клетки проникают такие микроорганизмы, как шигеллы, сальмонеллы, энтероинвазивные кишечные палочки.

Бактерии могут переноситься через кишечный эпителий и проникать во внутренние органы при помощи фагоцитирующих клеток, то есть мигрирующие макрофаги играют роль «тroyанского коня».

Фагоцитоз наиболее значим для многослойного эпителия, например буккального. Буккальный эпителий рассматривают как границу между внешней и внутренней средой организма, который отражает состояние местного и системного гомеостаза или его нарушение при патологических состояниях [32].

Эпителий кишечника включает в себя также клетки Панета, которые располагаются на дне крипт и способны к активному фагоцитозу микроорганизмов. При детальном исследовании внутри данных клеток были обнаружены патогенные бактерии [33].

Известно, что энтероциты не способны переварить большое количество захваченных ими бактерий, при этом происходит повреждение поверхностных мембран эпителиоцитов и высвобождение эндотоксинов, которое часто приводит к такому тяжелому осложнению, как эндотоксемия [16].

Межклеточные соединения образуются прилегающими мембранами эпителиальных клеток, ограничивая поступление солей, воды во внутреннюю среду из просвета кишечника.

Особое значение в организации плотных межклеточных контактов имеют мембранные белки и соединительные адгезивные молекулы. Одним из наиболее значимых мембранных белков является TLR4 – толл-подобный рецептор 4, участвующий во врожденном иммунитете [34], связывающий липополисахарид клеточной стенки бактерии, а также способствующий адаптации и устойчивости организма к стрессовому воздействию. Проходящий через данный рецептор внутрь клетки сигнал функционально схож с рецептором интерлейкина-1 и является одним из основных в системе антибактериальной защиты организма [35].

Проникновение бактерий через межклеточное пространство сопряжено с наличием неповрежденного эпителиального слоя с энтероцитами и гликокаликсом на их поверхности. Данный процесс является энергозатратным в виде энергии АТФ. Следовательно, при адекватном энтеральном питании бактериальная транслокация через межклеточное

пространство невозможна [20, 36].

Говоря о бактериальной транслокации, стоит отметить, что эндотоксин – один из факторов, способствующих транслокации бактерий [29]. В здоровом кишечнике поддерживается некий гомеостаз между эпителиальными клетками и структурами собственных бактерий. Однако при попадании эндотоксина в приэпителиальный слой нарушается геометрия бактериальных антигенов, в результате чего профессиональные фагоциты, эпителиальные клетки воспринимают микрофлору хозяина как чужеродную, это приводит к усилению бактериальной транслокации.

Необходимо заметить, что поврежденный кишечник практически полностью утрачивает барьерные функции, и микроорганизмы с эндотоксинами преодолевают стенку кишечника без особых усилий.

Одним из звеньев бактериальной транслокации и развития воспалительной реакции являются микроциркуляторные и гемореологические нарушения [37]. При этом наблюдается корреляционная связь с выраженностью воспалительных изменений, таких как истончение стенок сосудов, вазодилатация, застойные явления в капиллярах и отек, а также нарушение мембран эритроцитов с дальнейшей их деструкцией.

Воспаление, связанное с ишемией-реперфузией тканей, усугубляется из-за активации ксантин-оксидазного пути с образованием соединений реактивного кислорода [29]. Свободные радикалы кислорода еще сильнее нарушают уже поврежденные эндотелиальные клетки и активируют нейтрофилы, вырабатывающие более активные соединения кислорода. Это отражается на изменении поверхностных эпитопов клеток, и активируется система комплемента с последующим выбросом провоспалительных цитокинов, в свою очередь еще более усиливающих проницаемость кишечной стенки. В результате порочный круг замыкается [38].

При ишемическом повреждении ткани доказано благоприятное воздействие иммуноглобулинов, взаимодействующих с поверхностью патогенных микроорганизмов, «подготавливающих» их к захвату фагоцитами, что повышает скорость и эффективность фагоцитарной реакции.

Также повреждение тканей с последующей бактериальной транслокацией некоторыми авторами описывается как «феномен двойного удара», при котором повреждение макроорганизма является первым ударом, а последующая ишемия тканей активирует воспалительный ответ на проникновение бактерий с эндотоксинами, являющийся, по сути, вторым ударом [39].

После прохождения кишечной стенки бактерии с эндотоксинами в первом случае попадают в мезентериальные лимфоузлы в течение 3 суток [9, 40, 41], и этот путь считается

преимущественным. Поэтому чаще всего посев крови на стерильность в этот момент будет отрицательным. Затем через систему воротной вены бактерии поступают в синусы печени, селезенку и в общий кровоток. Во втором случае бактерии проходят лимфогенный путь распространения, попадая при этом в легкие [42].

Транслокацию бактерий из кишечника в кровоток у человека определить сложно. Диагностика бактериальной транслокации на сегодняшний день основана на бактериологическом исследовании биологических жидкостей и тканей, а также на выявлении косвенных признаков миграции бактерий. У экспериментальных животных после различных стрессов в крови определялся эндотоксин [20]. Так, при термальном воздействии наблюдался повышенный уровень эндотоксина (в 150 раз) в воротной вене крыс.

Предпринимались попытки использования методов ядерной медицины с применением радионуклеидного исследования гепатобилиарной системы для выявления бактериальной транслокации. Однако полученные результаты оказались спорными [43].

В острую фазу воспаления С-реактивный белок, прокальцитонин, бактериальная ДНК, эндотоксин и липополисахарид могут служить биомаркерами бактериальной транслокации и индикатором возникновения перитонита [44, 45].

Уровень микробной транслокации возможно также оценить благодаря суммарной бактериальной 16срибосомной ДНК (рДНК) в плазме крови с использованием количественной ПЦР. Данный способ позволяет проанализировать до 90% бактерий. Оценка системной микробной транслокации в организме имеет решающее значение для выявления воспаления, активации врожденного иммунитета и иммунной реакции [46].

**Заключение.** В отношении транслокации микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта и способов управления ею остается много неясного. Так, ранее считалось, что основными возбудителями бактериальной транслокации являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и псевдомонады с анаэробными микроорганизмами, однако в последнее время по данным некоторых исследователей бактериальный спектр изменился с преобладанием грамположительных бактерий.

С появлением воспалительного процесса в брюшной полости барьерная функция кишечника снижается, что и является причиной бактериальной транслокации, усилению которой способствуют качественное и количественное изменение микрофлоры кишечника, клеточная гипоксия, термальные поражения и травмы, включая хирургические вмешательства, а также иммунодепрессивные и стрессовые состояния организма. Повышенный уровень транслокации патогенных микроорганизмов вместе с эндотоксинами, диагностика которого сводится к выявлению косвенных признаков, в свою очередь ведет к таким тяжелым последствиям, как бактериальный перитонит и сепсис. Таким образом,

противоречивость некоторых вопросов и нерешенность проблемы требуют продолжения клинических и экспериментальных исследований по изучению механизмов формирования и развития феномена транслокации при абдоминальных инфекциях и при перитоните в частности, что способствует разработке новых способов диагностики и направленной терапии с целью предотвращения развития осложнений.

### Список литературы

1. Ярцева Е.А., Шугаев А.И., Луговой А.Л., Земляной В.П., Гребцов Ю.В. Возможности эндовидеохирургических вмешательств в лечении перитонита (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. 2014. Серия 11. Вып. 2. С. 93-102.
2. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Блинков Ю.А., Иванов П.А. Эффективность комбинированного хирургическо-эндоскопического способа лечения распространенного перитонита // Вестник хирургии. 2013. № 4. Т. 172. С. 25-28
3. Gauzit R., Péan Y., Barth X. Epidemiology, management and prognosis of secondary non postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg. Infect.* 2009. vol. 10. no 2. P. 119 -127.
4. Bunchorntavakul C., Chamroonkul N., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J. Hepatol.* 2016. Vol. 8. P. 307-321.
5. Oliveira A.M., Branco J.C., Barosa R., Rodrigues J.A., Ramos L., Martins A., Karvellas C.J., Cardoso F.S. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016. vol. 28. P. 1216-1222.
6. Fiore M., Maraolo A.E., Gentile I., Borgia G., Leone S., Sansone P., Passavanti M.B., Aurilio C., Pace M.C. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J. Hepatol.* 2017. vol. 9. P. 1166-1175.
7. Zigmond E., Jung S. Intestinal macrophages: well educated exceptions from the rule. *Trends Immunol.* 2013. vol. 34. no 4. P. 162-168. DOI: 10.1016/j.it.2013.02.001.
8. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.* 2009. vol. 2. no 3. P. 187-196. DOI: 10.1038/mi.2009.8.
9. Волков В.И. Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса // Военная медицина. 2010. №3. С. 109-112.
10. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов, И.В., Гаврилов К.Е.,



Горшков А.С., Маньшин А.И. Транслокация кишечной микробиоты // Журнал международной медицины. 2016. № 2(19). С. 87-100.

11. Койшибаев Ж.М., Аманова Д. Е. Феномен бактериальной транслокации при острой кишечной непроходимости // Медицина и экология. 2017. № 1. С. 56-65.

12. Rosero O., Kovács T., Onody P., Harsányi L., Szijártó A. Bacterial translocation: gap in the shield. *OrvHetil.* 2014. vol. 155. no. 8. P. 304-312. DOI: 10.1556/ОН.2014.29836.

13. Тарасенко В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения. автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2000. 49с.

14. Steffen E.K., Berg, R.D., Deitch E.A. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J. Infect. Dis.* 1988. vol. 157. no. 5. P. 1032-1037.

15. Никитенко В.И., Копылов В.А., Никитенко М.В. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта - естественный защитный механизм // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2004. № 2-3. С.16-18.

16. Домарадский И.В., Хохоев Т. Х., Кондракова О. А., Дубинин А. В., Вострухов С. В., Бабин В. Н. Противоречивая микроэкология// Рос. хим. журнал им. Д.И. Менделеева. 2002. Т. XLVI. № 3. С. 80-89.

17. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J.Hepatol.* 2018. vol. 10. no 2. P. 254–266. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.254.

18. Berg R.D. Bacterial translocation from the intestine. *Jikken Dobutsu.* 1985. vol. 34. no 1. P. 1-16.

19. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры // Арх. пат. 2012. № 2. P. 21-25.

20. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 3. С. 1-20.

21. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. Руководство для врачей. СПб.: Издательство «Питер», 1999. 448 с.

22. Хлебников Е.П., Вишневский В.А., Гришаков С.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Складан Г.Е. Микробная транслокация при операциях на поджелудочной железе // Практическая медицина. [Электронный ресурс]. URL: <http://pmarchive.ru/mikrobnaya-translokaciya-pri-operaciyah-na-podzheludochnoj-zheleze> (дата обращения: 24.10.2018).

23. Копылов В.А. Значение феномена транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта в патогенезе хирургической инфекции при повреждениях (экспериментально-клиническое исследование). дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2005. 141 с.

24. Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т., Малов И.В., Марамович А.С. Псевдотуберкулез. Новосибирск: «Наука» 2003, 320 с.
25. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Малов И.В. Концептуальная схема патогенеза псевдотуберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 7 (45). С. 211-220.
26. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B., Francolini M., Rotta G., Bonasio R. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001. vol. 2. P. 361-367.
27. Benten D., Wiest R. Gut microbiome and intestinal barrier failure—the “Achilles heel” in hepatology? *J Hepatol.* 2012. vol. 56. P. 1221-1223.
28. Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology.* 2012. vol. 55. P. 1154-1163.
29. Третьяков Е.В., Варганов М.В., Нифонтова Е.Е. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 78-80.
30. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека // Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2007. № 5. С. 86-93.
31. Manfredo V.S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C., Khan N., Costa FRC, Tiniakou E., Greiling T., Ruff W., Barbieri A., Kriegel C., Mehta S.S., Knight J.R., Jain D., Goodman A.L., Kriegel M.A. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science.* 2018. vol. 359. no 6380. P. 1156-1161. DOI: 10.1126/science.aar7201.
32. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Коновалов С.С., Литвякова О.М., Линькова Н.С., Севостьянова Н.Н., Дурнова А.О., Толибова Г.Х. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 4. С. 18-23.
33. Быков В.Л. Клетки Панета: история открытия, структурные и функциональные характеристики и роль в поддержании гомеостаза в тонком кишечнике // Морфология. 2014. № 145(1). С. 67-80.
34. Saqib U., Baig M.S. Scaffolding role of TcpB in disrupting TLR4-Mal interactions: Three to tango. *J Cell Biochem.* 2018. DOI: 10.1002/jcb.27619.
35. Verstrepen L., Bekaert T., Chau T. L., Tavernier J., Chariot A., Beyaert R. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell Mol Life Sci.* 2008. vol. 65, issue 19. P. 2964-2978.
36. Bruewer M., Luegering A., Kucharzik T. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial

barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *Am. J. Physiol.* 2004. vol. 286. P. 367-376.

37. Алешин Д.А. Роль нарушений микроциркуляции стенки тонкой кишки в развитии острой энтеральной недостаточности при распространенном перитоните. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2009. 116 с.

38. Wu R., Dong W., Wang Z., Jacob A., Cui T., Wang P. Enhancing apoptotic cell clearance mitigates bacterial translocation and promotes tissue repair after gut ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Med.* 2012. no 30(3). P. 593-598. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1044.

39. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Актуальные вопросы инфекционных болезней // Вестник РАМН. 2015. № 70(6). С. 640-650. DOI: 10.15690/vramn564.

40. Deitch E.A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery.* 2002. vol. 131. no 3. P. 241-244.

41. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014. no. 60 (1). P. 197-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.

42. Nagpal R., Yadav H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann NutrMetab.* 2017. no.71(1). P. 11-16. DOI: 10.1159/000479918.

43. Галеев Ю.М. Методы ядерной медицины в изучении патогенеза бактериальной транслокации абдоминального происхождения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2011. 44 с.

44. Alexopoulou A., Agiasotelli D., Vasilieva L.E., Dourakis S.P. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2017. no. 30(5). P. 486-497. DOI: 10.20524/aog.2017.0178.

45. Zhang J., Gong F., Li L., Zhao M., Wu Z., Song J. The diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and hepcidin in bacteria translocation of liver cirrhosis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. no. 8. P. 16434-16444.

46. Jiang W. A protocol for quantizing total bacterial 16S rDNA in plasma as a marker of microbial translocation in vivo. *Cell. Mol. Immunol.* 2018. DOI: 10.1038/cmi.2018.3.