

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ
ПО МИКРОБИОЛОГИИ**

Публикуется с разрешения правообладателя —
Литературного агентства «Научная книга»

К. В. Ткаченко

Данная книга предназначена студентам медицинских образовательных учреждений. Это краткое пособие поможет при подготовке и сдаче экзамена по микробиологии. Материал изложен в очень удобной и запоминающейся форме и поможет студентам за сжатый срок детально освоить основные концепции и понятия курса, а также конкретизировать и систематизировать знания.

ЛЕКЦИЯ № 1. Введение в микробиологию

1. Предмет и задачи микробиологии

Микробиология — наука, предметом изучения которой являются микроскопические существа, называемые микроорганизмами, их биологические признаки, систематика, экология, взаимоотношения с другими организмами.

Микроорганизмы — наиболее древняя форма организации жизни на Земле. По количеству они представляют собой самую значительную и самую разнообразную часть организмов, населяющих биосферу.

К микроорганизмам относят:

- 1) бактерии;
- 2) вирусы;
- 3) грибы;
- 4) простейшие;
- 5) микроводоросли.

Общий признак микроорганизмов — микроскопические размеры; отличаются они строением, происхождением, физиологией.

Бактерии — одноклеточные микроорганизмы растительного происхождения, лишённые хлорофилла и не имеющие ядра.

Грибы — одноклеточные и многоклеточные микроорганизмы растительного происхождения, лишённые хлорофилла, но имеющие черты животной клетки, эукариоты.

Вирусы — это уникальные микроорганизмы, не имеющие клеточной структурной организации.

Основные разделы микробиологии: общая, техническая, сельскохозяйственная, ветеринарная, медицинская, санитарная.

Общая микробиология изучает наиболее общие закономерности, свойственные каждой группе перечисленных микроорганизмов: структуру, метаболизм, генетику, экологию и т. д.

Основной задачей технической микробиологии является разработка биотехнологии синтеза микроорганизмами биологически активных веществ: белков, ферментов, витаминов, спиртов, органических веществ, антибиотиков и др.

Сельскохозяйственная микробиология занимается изучением микроорганизмов, которые участвуют в круговороте веществ, используются для приготовления удобрений, вызывают заболевания растений и др.

Ветеринарная микробиология изучает возбудителей заболеваний животных, разрабатывает методы их биологической диагностики, специфической профилактики и этиотропного лечения, направленного на уничтожение микробов-возбудителей в организме больного животного.

Предметом изучения медицинской микробиологии являются болезнетворные (патогенные) и условно-патогенные для человека микроорганизмы, а также разработка методов микробиологической диагностики, специфической профилактики и этиотропного лечения вызываемых ими инфекционных заболеваний.

Разделом медицинской микробиологии является иммунология, которая занимается изучением специфических механизмов защиты организмов людей и животных от болезнетворных микроорганизмов.

Предметом изучения санитарной микробиологии являются санитарно-микробиологическое состояние объектов окружающей среды и пищевых продуктов, разработка санитарных нормативов.

2. Систематика и номенклатура микроорганизмов

Основной таксономической единицей систематики бактерий является вид.

Вид — это эволюционно сложившаяся совокупность особей, имеющая единый генотип, который в стандартных условиях проявляется сходными морфологическими, физиологическими, биохимическими и другими признаками.

Вид не является конечной единицей систематики. Внутри вида выделяют варианты микроорганизмов, отличающиеся отдельными признаками. Так, различают:

- 1) серовары (по антигенной структуре);
- 2) хемовары (по чувствительности к химическим веществам);
- 3) фаговары (по чувствительности к фагам);
- 4) ферментовары;
- 5) бактериоциновары;
- 6) бактериоциногеновары.

Бактериоцины — вещества, продуцируемые бактериями и губительно действующие на другие бактерии. По типу продуци-

руемого бактериоцина различают бактериоциновары, а по чувствительности — бактерициногеновары.

Для видовой идентификации бактерий необходимо знать следующие их свойства:

- 1) морфологические (форму и структуру бактериальной клетки);
- 2) тинкториальные (способность окрашиваться различными красителями);
- 3) культуральные (характер роста на питательной среде);
- 4) биохимические (способность утилизировать различные субстраты);
- 5) антигенные.

Виды, связанные генетическим родством, объединяют в роды, роды — в семейства, семейства — в порядки. Более высокими таксономическими категориями являются классы, отделы, подцарства и царства.

Согласно современной систематике патогенные микроорганизмы относятся к царству прокариот, патогенные простейшие и грибы — к царству эукариот, вирусы объединяются в отдельное царство — *Vira*.

Все прокариоты, имеющие единый тип организации клеток, объединены в один отдел — *Bacteria*. Однако отдельные их группы отличаются структурными и физиологическими особенностями. На этом основании выделяют:

- 1) собственно бактерии;
- 2) актиномицеты;
- 3) спирохеты;
- 4) риккетсии;
- 5) хламидии;
- 6) микоплазмы.

В настоящее время для систематики микроорганизмов используется ряд таксономических систем.

1. Нумерическая таксономия. Признает равноценность всех признаков. Для ее применения необходимо иметь информацию о многих десятках признаков. Видовая принадлежность устанавливается по числу совпадающих признаков.

2. Серотаксономия. Изучает антигены бактерий с помощью реакций с иммунными сыворотками. Наиболее часто применяется в медицинской бактериологии. Недостаток — бактерии не всегда содержат видоспецифический антиген.

3. Хемотаксономия. Применяются физико-химические методы, с помощью которых исследуется липидный, аминокислотный состав микробной клетки и определенных ее компонентов.

4. Генная систематика. Основана на способности бактерий с гомологичными ДНК к трансформации, трансдукции и конъюгации, на анализе внехромосомных факторов наследственности — плазмид, транспозонов, фагов.

Совокупность основных биологических свойств бактерий можно определить только у чистой культуры — это бактерии одного вида, выращенные на питательной среде.

3. Питательные среды и методы выделения чистых культур

Для культивирования бактерий используют питательные среды, к которым предъявляется ряд требований.

1. Питательность. Бактерии должны содержать все необходимые питательные вещества.

2. Изотоничность. Бактерии должны содержать набор солей для поддержания осмотического давления, определенную концентрацию хлорида натрия.

3. Оптимальный рН (кислотность) среды. Кислотность среды обеспечивает функционирование ферментов бактерий; для большинства бактерий составляет 7,2—7,6.

4. Оптимальный электронный потенциал, свидетельствующий о содержании в среде растворенного кислорода. Он должен быть высоким для аэробов и низким для анаэробов.

5. Прозрачность (чтобы был виден рост бактерий, особенно для жидких сред).

6. Стерильность (чтобы не было других бактерий).

Классификация питательных сред

1. По происхождению:

- 1) естественные (молоко, желатин, картофель и др.);
- 2) искусственные — среды, приготовленные из специально подготовленных природных компонентов (пептона, аминокислот, дрожжевого экстракта и т. п.);
- 3) синтетические — среды известного состава, приготовленные из химически чистых неорганических и органических соединений (солей, аминокислот, углеводов и т. д.).

2. По составу:

- 1) простые — мясопептонный агар, мясопептонный бульон, агар Хоттингера и др.;

2) сложные — это простые с добавлением дополнительного питательного компонента (кровяного, шоколадного агара): сахарный бульон, желчный бульон, сывороточный агар, желточно-солевой агар, среда Китта—Тароцци, среда Вильсона—Блера и др.

3. По консистенции:

- 1) твердые (содержат 3—5% агар-агара);
- 2) полужидкие (0,15—0,7% агар-агара);
- 3) жидкие (не содержат агар-агара).

4. По назначению:

1) общего назначения — для культивирования большинства бактерий (мясопептонный агар, мясопептонный бульон, кровяной агар);

2) специального назначения:

а) селективные — среды, на которых растут бактерии только одного вида (рода), а род других подавляется (щелочной бульон, 1%-ная пептонная вода, желточно-солевой агар, казеиново-угольный агар и др.);

б) дифференциально-диагностические — среды, на которых рост одних видов бактерий отличается от роста других видов по тем или иным свойствам, чаще биохимическим (среда Эндо, Левина, Гиса, Плоскирева и др.);

в) среды обогащения — среды, в которых происходит размножение и накопление бактерий-возбудителей какого-либо рода или вида, т. е. обогащение ими исследуемого материала (селенитовый бульон).

Для получения чистой культуры необходимо владеть методами выделения чистых культур.

Методы выделения чистых культур.

1. Механическое разобщение на поверхности плотной питательной среды (метод штриха обжигом петли, метод разведений в агаре, распределение по поверхности твердой питательной среды шпателем, метод Дригальского).

2. Использование селективных питательных сред.

3. Создание условий, благоприятных для развития одного вида (рода) бактерий (среды обогащения).

Чистую культуру получают в виде колоний — это видимое невооруженным глазом, изолированное скопление бактерий на твердой питательной среде, представляющее собой, как правило, потомство одной клетки.

ЛЕКЦИЯ № 2. Морфология и ультраструктура бактерий

1. Особенности строения бактериальной клетки. Основные органеллы и их функции

Отличия бактерий от других клеток

1. Бактерии относятся к прокариотам, т. е. не имеют обособленного ядра.
 2. В клеточной стенке бактерий содержится особый пептидогликан — муреин.
 3. В бактериальной клетке отсутствуют аппарат Гольджи, эндоплазматическая сеть, митохондрии.
 4. Роль митохондрий выполняют мезосомы — инвагинации цитоплазматической мембраны.
 5. В бактериальной клетке много рибосом.
 6. У бактерий могут быть специальные органеллы движения — жгутики.
 7. Размеры бактерий колеблются от 0,3—0,5 до 5—10 мкм.
- По форме клеток бактерии подразделяются на кокки, палочки и извитые.

В бактериальной клетке различают:

- 1) основные органеллы:
 - а) нуклеоид;
 - б) цитоплазму;
 - в) рибосомы;
 - г) цитоплазматическую мембрану;
 - д) клеточную стенку;
- 2) дополнительные органеллы:
 - а) споры;
 - б) капсулы;
 - в) ворсинки;
 - г) жгутики.

Цитоплазма представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую из воды (75%), минеральных соединений, белков,

РНК и ДНК, которые входят в состав органелл нуклеоида, рибосом, мезосом, включений.

Нуклеоид — ядерное вещество, распыленное в цитоплазме клетки. Не имеет ядерной мембраны, ядрышек. В нем локализуется ДНК, представленная двухцепочечной спиралью. Обычно замкнута в кольцо и прикреплена к цитоплазматической мембране. Содержит около 60 млн пар оснований. Это чистая ДНК, она не содержит белков гистонов. Их защитную функцию выполняют метилированные азотистые основания. В нуклеоиде закодирована основная генетическая информация, т. е. геном клетки.

Наряду с нуклеоидом в цитоплазме могут находиться автономные кольцевые молекулы ДНК с меньшей молекулярной массой — плазмиды. В них также закодирована наследственная информация, но она не является жизненно необходимой для бактериальной клетки.

Рибосомы представляют собой рибонуклеопротеиновые частицы размером 20 нм, состоящие из двух субъединиц — 30 S и 50 S. Рибосомы отвечают за синтез белка. Перед началом синтеза белка происходит объединение этих субъединиц в одну — 70 S. В отличие от клеток эукариотов рибосомы бактерий не объединены в эндоплазматическую сеть.

Мезосомы являются производными цитоплазматической мембраны. Мезосомы могут быть в виде концентрических мембран, пузырьков, трубочек, в форме петли. Мезосомы связаны с нуклеоидом. Они участвуют в делении клетки и спорообразовании.

Включения являются продуктами метаболизма микроорганизмов, которые располагаются в их цитоплазме и используются в качестве запасных питательных веществ. К ним относятся включения гликогена, крахмала, серы, полифосфата (волютина) и др.

2. Строение клеточной стенки и цитоплазматической мембраны

Клеточная стенка — упругое ригидное образование толщиной 150—200 ангстрем. Выполняет следующие функции:

- 1) защитную, осуществление фагоцитоза;
- 2) регуляцию осмотического давления;
- 3) рецепторную;
- 4) принимает участие в процессах питания деления клетки;

- 5) антигенную (определяется продукцией эндотоксина — основного соматического антигена бактерий);
- 6) стабилизирует форму и размер бактерий;
- 7) обеспечивает систему коммуникаций с внешней средой;
- 8) косвенно участвует в регуляции роста и деления клетки.

Клеточная стенка при обычных способах окраски не видна, но если клетку поместить в гипертонический раствор (при опыте плазмолиза), то она становится видимой.

Клеточная стенка вплотную примыкает к цитоплазматической мембране у грамположительных бактерий, у грамотрицательных бактерий клеточная стенка отделена от цитоплазматической мембраны периплазматическим пространством.

Клеточная стенка имеет два слоя:

- 1) наружный — пластичный;
- 2) внутренний — ригидный, состоящий из муреина.

В зависимости от содержания муреина в клеточной стенке различают грамположительные и грамотрицательные бактерии (по отношению к окраске по Грамму).

У **грамположительных бактерий** муреиновый слой составляет 80% от массы клеточной стенки. По Грамму, они окрашиваются в синий цвет. У грамположительных бактерий муреиновый слой составляет 20% от массы клеточной стенки, по Грамму, они окрашиваются в красный цвет.

У грамположительных бактерий наружный слой клеточной стенки содержит липопротеиды, гликопротеиды, тейхоевые кислоты, у них отсутствует липополисахаридный слой. Клеточная стенка выглядит аморфной, она не структурирована. Поэтому при разрушении муреинового каркаса бактерии полностью теряют клеточную стенку (становятся протопластами), не способны к размножению.

У **грамотрицательных бактерий** наружный пластический слой четко выражен, содержит липопротеиды, липополисахаридный слой, состоящий из липида А (эндотоксина) и полисахарида (О-антигена). При разрушении грамотрицательных бактерий образуются сферопласты — бактерии с частично сохраненной клеточной стенкой, не способные к размножению.

К клеточной стенке прилегает цитоплазматическая мембрана. Она обладает избирательной проницаемостью, принимает участие в транспорте питательных веществ, выведении экзотоксинов, энергетическом обмене клетки, является осмотическим барьером,

участвует в регуляции роста и деления, репликации ДНК, является стабилизатором рибосом.

Имеет обычное строение: два слоя фосфолипидов (25—40%) и белки.

По функции мембранные белки разделяют на:

- 1) структурные;
- 2) пермиазы — белки транспортных систем;
- 3) энзимы — ферменты.

Липидный состав мембран непостоянен. Он может меняться в зависимости от условий культивирования и возраста культуры. Разные виды бактерий отличаются друг от друга по липидному составу своих мембран.

3. Дополнительные органеллы бактерий

Ворсинки (пили, фимбрии) — это тонкие белковые выросты на поверхности клеточной стенки. Функционально они различны. Различают комон-пили и секс-пили. Комон-пили отвечают за адгезию бактерий на поверхности клеток макроорганизма. Они характерны для грамположительных бактерий. Секс-пили обеспечивают контакт между мужскими и женскими бактериальными клетками в процессе конъюгации. Через них идет обмен генетической информацией от донора к реципиенту. Донор — мужская клетка — обладает секс-пили. Женская клетка — реципиент — не имеет секс-пили. Белок секс-пили колируется генами F-плазмиды.

Жгутики — органеллы движения. Есть у подвижных бактерий. Это особые белковые выросты на поверхности бактериальной клетки, содержащие белок — флагелин. Количество и расположение жгутиков может быть различным.

Различают:

- 1) монотрихи (имеют один жгутик);
- 2) лофотрихи (имеют пучок жгутиков на одном конце клетки);
- 3) амфитрихи (имеют по одному жгутику на каждом конце);
- 4) перитрихи (имеют несколько жгутиков, расположенных по периметру).

О подвижности бактерий судят, рассматривая живые микроорганизмы, либо косвенно — по характеру роста в среде Пешкова (полужидком агаре). Неподвижные бактерии растут строго по уколу, а подвижные дают диффузный рост.

Капсулы представляют собой дополнительную поверхностную оболочку. Они образуются при попадании микроорганизма в макроорганизм. Функция капсулы — защита от фагоцитоза и антител.

Различают макро- и микрокапсулы. Макрокапсулу можно выявить, используя специальные методы окраски, сочетая позитивные и негативные методы окраски. **Микрокапсула** — утолщение верхних слоев клеточной стенки. Обнаружить ее можно только при электронной микроскопии. Микрокапсулы характерны для вирулентных бактерий.

Среди бактерий различают:

- 1) истиннокапсульные бактерии (род *Klebsiella*) — сохраняют капсулообразование и при росте на питательных средах, а не только в макроорганизме;
- 2) ложнокапсульные — образуют капсулу только при попадании в макроорганизм.

Капсулы могут быть полисахаридными и белковыми. Они играют роль антигена, могут быть фактором вирулентности.

Споры — это особые формы существования некоторых бактерий при неблагоприятных условиях внешней среды. Спорообразование присуще грамположительным бактериям. В отличие от вегетативных форм споры более устойчивы к действию химических, термических факторов.

Чаще всего споры образуют бактерии рода *Bacillus* и *Clostridium*.

Процесс спорообразования заключается в утолщении всех оболочек клетки. Они пропитываются солями дикальцината кальция, становятся плотными, клетка теряет воду, замедляются все ее пластические процессы. При попадании споры в благоприятные условия она прорастает в вегетативную форму.

У грамотрицательных бактерий также обнаружена способность сохраняться в неблагоприятных условиях в виде некультивируемых форм. При этом нет типичного спорообразования, но в таких клетках замедлены метаболические процессы, невозможно сразу получить рост на питательной среде. Но при попадании в макроорганизм они превращаются в исходные формы.

ЛЕКЦИЯ № 3. Физиология бактерий

1. Рост и размножение бактерий

Рост бактерий — увеличение бактериальной клетки в размерах без увеличения числа особей в популяции.

Размножение бактерий — процесс, обеспечивающий увеличение числа особей в популяции. Бактерии характеризуются высокой скоростью размножения.

Рост всегда предшествует размножению. Бактерии размножаются поперечным бинарным делением, при котором из одной материнской клетки образуются две одинаковые дочерние.

Процесс деления бактериальной клетки начинается с репликации хромосомной ДНК. В точке прикрепления хромосомы к цитоплазматической мембране (точке-репликаторе) действует белок-инициатор, который вызывает разрыв кольца хромосомы, и далее идет деспирализация ее нитей. Нити раскручиваются, и вторая нить прикрепляется к цитоплазматической мембране в точке-прорепликаторе, которая диаметрально противоположна точке-репликатору. За счет ДНК-полимераз по матрице каждой нити достраивается точная ее копия. Удвоение генетического материала — сигнал для удвоения числа органелл. В септальных мезосомах идет построение перегородки, делящей клетку пополам.

Двухнитевая ДНК спирализуется, скручивается в кольцо в точке прикрепления к цитоплазматической мембране. Это является сигналом для расхождения клеток по септе. Образуются две дочерние особи.

На плотных питательных средах бактерии образуют скопления клеток — колонии, различные по размерам, форме, поверхности, окраске и т. д. На жидких средах рост бактерий характеризуется образованием пленки на поверхности питательной среды, равномерного помутнения или осадка.

Размножение бактерий определяется временем генерации. Это период, в течение которого осуществляется деление клетки. Продолжительность генерации зависит от вида бактерий, возраста, состава питательной среды, температуры и др.

Фазы размножения бактериальной клетки на жидкой питательной среде:

- 1) начальная стационарная фаза; то количество бактерий, которое попало в питательную среду и в ней находится;
- 2) лаг-фаза (фаза покоя); продолжительность — 3—4 ч, происходит адаптация бактерий к питательной среде, начинается активный рост клеток, но активного размножения еще нет; в это время увеличивается количество белка, РНК;
- 3) фаза логарифмического размножения; активно идут процессы размножения клеток в популяции, размножение преобладает над гибелью;
- 4) максимальная стационарная фаза; бактерии достигают максимальной концентрации, т. е. максимального количества жизнеспособных особей в популяции; количество погибших бактерий равно количеству образующихся; дальнейшего увеличения числа особей не происходит;
- 5) фаза ускоренной гибели; процессы гибели преобладают над процессом размножения, так как истощаются питательные субстраты в среде. Накапливаются токсические продукты, продукты метаболизма. Этой фазы можно избежать, если использовать метод проточного культивирования: из питательной среды постоянно удаляются продукты метаболизма и восполняются питательные вещества.

2. Питание бактерий

Под **питанием** понимают процессы поступления и выведения питательных веществ в клетку и из клетки. Питание в первую очередь обеспечивает размножение и метаболизм клетки.

Среди необходимых питательных веществ выделяют органо-гены — это восемь химических элементов, концентрация которых в бактериальной клетке превосходит 10^{-4} моль. К ним относят углерод, кислород, водород, азот, фосфор, калий, магний, кальций.

Кроме органо-генов, необходимы микроэлементы. Они обеспечивают активность ферментов. Это цинк, марганец, молибден, кобальт, медь, никель, вольфрам, натрий, хлор.

Для бактерий характерно многообразие источников получения питательных веществ.

В зависимости от источника получения углерода бактерии делят на:

- 1) ауотрофы (используют неорганические вещества — CO_2);
- 2) гетеротрофы;
- 3) метатрофы (используют органические вещества неживой природы);
- 4) паратрофы (используют органические вещества живой природы).

Процессы питания должны обеспечивать энергетические потребности бактериальной клетки.

По источникам энергии микроорганизмы делят на:

- 1) фототрофы (способны использовать солнечную энергию);
- 2) хемотрофы (получают энергию за счет окислительно-восстановительных реакций);
- 3) хемолитотрофы (используют неорганические соединения);
- 4) хемоорганотрофы (используют органические вещества).

Факторами роста бактерий являются витамины, аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания, присутствие которых ускоряет рост.

Среди бактерий выделяют:

- 1) прототрофы (способны сами синтезировать необходимые вещества из низкоорганизованных);
- 2) ауксотрофы (являются мутантами прототрофов, потерявшими гены; ответственны за синтез некоторых веществ — витаминов, аминокислот, поэтому нуждаются в этих веществах в готовом виде).

Микроорганизмы ассимилируют питательные вещества в виде небольших молекул, поэтому белки, полисахариды и другие биополимеры могут служить источниками питания только после расщепления их экзоферментами до более простых соединений.

Метаболиты и ионы поступают в микробную клетку различными путями.

Пути поступления метаболитов и ионов в микробную клетку.

1. Пассивный транспорт (без энергетических затрат):

- 1) простая диффузия;
- 2) облегченная диффузия (по градиенту концентрации, с помощью белков-переносчиков).

2. Активный транспорт (с затратой энергии, против градиента концентрации; при этом происходит взаимодействие субстрата с белком-переносчиком на поверхности цитоплазматической мембраны).

Встречаются модифицированные варианты активного транспорта — перенос химических групп. В роли белков-переносчиков выступают фосфорилированные ферменты, поэтому субстрат переносится в фосфорилированной форме. Такой перенос химической группы называется транслокацией.

3. Метаболизм бактериальной клетки

Особенности метаболизма у бактерий:

- 1) многообразие используемых субстратов;
- 2) интенсивность процессов метаболизма;
- 3) направленность всех процессов метаболизма на обеспечение процессов размножения;
- 4) преобладание процессов распада над процессами синтеза;
- 5) наличие экзо- и эндоферментов метаболизма.

В процессе метаболизма выделяют два вида обмена:

- 1) пластический (конструктивный):
 - а) анаболизм (с затратами энергии);
 - б) катаболизм (с выделением энергии);
- 2) энергетический обмен (протекает в дыхательных мезосомах):
 - а) дыхание;
 - б) брожение.

В зависимости от акцептора протонов и электронов среди бактерий различают аэробы, факультативные анаэробы и облигатные анаэробы. Для аэробов акцептором является кислород. Факультативные анаэробы в кислородных условиях используют процесс дыхания, в бескислородных — брожение. Для облигатных анаэробов характерно только брожение, в кислородных условиях наступает гибель микроорганизма из-за образования перекисей, идет отравление клетки.

В микробной клетке ферменты являются биологическими катализаторами. По строению выделяют:

- 1) простые ферменты (белки);
- 2) сложные; состоят из белковой (активного центра) и небелковой частей; необходимы для активизации ферментов.

Различают также:

- 1) конституитивные ферменты (синтезируются постоянно независимо от наличия субстрата);
- 2) индуцибельные ферменты (синтезируются только в присутствии субстрата).

Набор ферментов в клетке строго индивидуален для вида. Способность микроорганизма утилизировать субстраты за счет своего набора ферментов определяет его биохимические свойства.

По месту действия выделяют:

- 1) экзоферменты (действуют вне клетки; принимают участие в процессе распада крупных молекул, которые не могут проникнуть внутрь бактериальной клетки; характерны для грамположительных бактерий);
- 2) эндоферменты (действуют в самой клетке, обеспечивают синтез и распад различных веществ).

В зависимости от катализируемых химических реакций все ферменты делят на шесть классов:

- 1) оксидоредуктазы (катализируют окислительно-восстановительные реакции между двумя субстратами);
- 2) трансферазы (осуществляют межмолекулярный перенос химических групп);
- 3) гидролазы (осуществляют гидролитическое расщепление внутримолекулярных связей);
- 4) лиазы (присоединяют химические группы по двум связям, а также осуществляют обратные реакции);
- 5) изомеразы (осуществляют процессы изомеризации, обеспечивают внутреннюю конверсию с образованием различных изомеров);
- 6) лигазы, или синтетазы (соединяют две молекулы, вследствие чего происходит расщепление пиррофосфатных связей в молекуле АТФ).

4. Виды пластического обмена

Основными видами пластического обмена являются:

- 1) белковый;
- 2) углеводный;
- 3) липидный;
- 4) нуклеиновый.

Белковый обмен характеризуется катаболизмом и анаболизмом. В процессе катаболизма бактерии разлагают белки под действием протеаз с образованием пептидов. Под действием пептидаз из пептидов образуются аминокислоты.

Распад белков в аэробных условиях называется тлением, в анаэробных — гниением.

В результате распада аминокислот клетка получает ионы аммония, необходимые для формирования собственных аминокислот. Бактериальные клетки способны синтезировать все 20 аминокислот. Ведущими из них являются аланин, глутамин, аспарагин. Они включаются в процессы переаминирования и трансаминирования. В белковом обмене процессы синтеза преобладают над распадом, при этом происходит потребление энергии.

В **углеводном обмене** у бактерий катаболизм преобладает над анаболизмом. Сложные углеводы внешней среды могут расщеплять только те бактерии, которые выделяют ферменты — полисахаридазы. Полисахариды расщепляются до дисахаров, которые под действием олигосахаридаз распадаются до моносахаров, причем внутрь клетки может поступать только глюкоза. Часть ее идет на синтез собственных полисахаридов в клетке, другая часть подвергается дальнейшему расщеплению, который может идти по двум путям: по пути анаэробного распада углеводов — брожению (гликолизу) и в аэробных условиях — по пути горения.

В зависимости от конечных продуктов выделяют следующие виды брожения:

- 1) спиртовое (характерно для грибов);
- 2) пропионионово-кислое (характерно для клостридий, пропиони-бактерий);
- 3) молочнокислое (характерно для стрептококков);
- 4) маслянокислое (характерно для сарцин);
- 5) бутилденгликолевое (характерно для бацилл).

Наряду с основным анаэробным распадом (гликолизом) могут быть вспомогательные пути расщепления углеводов (пентозофосфатный, кетодезоксифосфоглюконатный и др.). Они отличаются ключевыми продуктами и реакциями.

Липидный обмен осуществляется с помощью ферментов — липопротеиназ, лецитиназ, липаз, фосфолипаз.

Липазы катализируют распад нейтральных жирных кислот, т. е. ответственны за отщепление этих кислот от глицерина. При распаде жирных кислот клетка запасает энергию. Конечным продуктом распада является ацетил-КоА.

Биосинтез липидов осуществляется за счет ацетилпереносящих белков. При этом ацетильный остаток переходит на глицерофосфат с образованием фосфатидных кислот, а они уже вступают в химические реакции с образованием сложных эфиров со спиртами. Эти превращения лежат в основе синтеза фосфолипидов.

Бактерии способны синтезировать как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты, но синтез последних более характерен для аэробов, так как требует кислорода.

Нуклеиновый обмен бактерий связан с генетическим обменом. Синтез нуклеиновых кислот имеет значение для процесса деления клетки. Синтез осуществляется с помощью ферментов: рестриктазы, ДНК-полимеразы, лигазы, ДНК-зависимой-РНК-полимеразы.

Рестриктазы вырезают участки ДНК, убирая нежелательные вставки, а лигазы обеспечивают сшивку фрагментов нуклеиновой кислоты. ДНК-полимеразы ответственны за репликацию дочерней ДНК по материнской. ДНК-зависимые-РНК-полимеразы отвечают за транскрипцию, осуществляют построение РНК на матрице ДНК.

ЛЕКЦИЯ № 4. Генетика микроорганизмов. Бактериофаги

1. Организация наследственного материала бактерий

Наследственный аппарат бактерий представлен одной хромосомой, которая представляет собой молекулу ДНК, она спирализована и свернута в кольцо. Это кольцо в одной точке прикреплено к цитоплазматической мембране. На бактериальной хромосоме располагаются отдельные гены.

Функциональными единицами генома бактерий, кроме хромосомных генов, являются:

- 1) IS-последовательности;
- 2) транспозоны;
- 3) плазмиды.

IS-последовательности — это короткие фрагменты ДНК. Они не несут структурных (кодирующих белок) генов, а содержат только гены, ответственные за транспозицию (способность перемещаться по хромосоме и встраиваться в различные ее участки).

Транспозоны — это более крупные молекулы ДНК. Помимо генов, ответственных за транспозицию, они содержат и структурный ген. Транспозоны способны перемещаться по хромосоме. Их положение сказывается на экспрессии генов. Транспозоны могут существовать и вне хромосомы (автономно), но неспособны к автономной репликации.

Плазмиды — дополнительный внехромосомный генетический материал. Представляет собой кольцевую, двунитевую молекулу ДНК, гены которой кодируют дополнительные свойства, придавая селективные преимущества клеткам. Плазмиды способны к автономной репликации, т. е. независимо от хромосомы или под слабым ее контролем. За счет автономной репликации плазмиды могут давать явление амплификации: одна и та же плазида может находиться в нескольких копиях, тем самым усиливая проявление данного признака.

В зависимости от свойств признаков, которые кодируют плазмиды, различают:

- 1) R-плазмиды. Обеспечивают лекарственную устойчивость; могут содержать гены, ответственные за синтез ферментов, разрушающих лекарственные вещества, могут менять проницаемость мембран;
- 2) F-плазмиды. Кодируют пол у бактерий. Мужские клетки (F^+) содержат F-плазмиду, женские (F^-) — не содержат. Мужские клетки выступают в роли донора генетического материала при конъюгации, а женские — реципиента. Они отличаются поверхностным электрическим зарядом и поэтому притягиваются. От донора переходит сама F-плаزمиды, если она находится в автономном состоянии в клетке. F-плазмиды способны интегрировать в хромосому клетки и выходить из интегрированного состояния в автономное. При этом захватываются хромосомные гены, которые клетка может отдавать при конъюгации;
- 3) Col-плазмиды. Кодируют синтез бактериоцинов. Это бактерицидные вещества, действующие на близкородственные бактерии;
- 4) Ток-плазмиды. Кодируют выработку экзотоксинов;
- 5) плазмиды биодegradации. Кодируют ферменты, с помощью которых бактерии могут утилизировать ксенобиотики.

Потеря клеткой плазмиды не приводит к ее гибели. В одной и той же клетке могут находиться разные плазмиды.

2. Изменчивость у бактерий

Различают два вида изменчивости — фенотипическую и генотипическую.

Фенотипическая изменчивость — модификации — не затрагивает генотип. Модификации затрагивают большинство особей в популяции. Они не передаются по наследству и с течением времени затухают, т. е. возвращаются к исходному фенотипу.

Генотипическая изменчивость затрагивает генотип. В основе ее лежат мутации и рекомбинации.

Мутации — изменение генотипа, сохраняющееся в ряду поколений и сопровождающееся изменением фенотипа. Особенностями мутаций у бактерий является относительная легкость их выявления.

По локализации различают мутации:

- 1) генные (точечные);
- 2) хромосомные;
- 3) плазмидные.

По происхождению мутации могут быть:

- 1) спонтанными (мутаген неизвестен);
- 2) индуцированными (мутаген неизвестен).

Рекомбинации — это обмен генетическим материалом между двумя особями с появлением рекомбинантных особей с измененным генотипом.

У бактерий существует несколько механизмов рекомбинации:

- 1) конъюгация;
- 2) слияние протопластов;
- 3) трансформация;
- 4) трансдукция.

Конъюгация — обмен генетической информацией при непосредственном контакте донора и реципиента. Наиболее высокая частота передачи у плазмид, при этом плазмиды могут иметь разных хозяев. После образования между донором и реципиентом конъюгационного мостика одна нить ДНК-донора поступает по нему в клетку-реципиент. Чем дольше этот контакт, тем большая часть донорской ДНК может быть передана реципиенту.

Слияние протопластов — механизм обмена генетической информацией при непосредственном контакте участков цитоплазматической мембраны у бактерий, лишенных клеточной стенки.

Трансформация — передача генетической информации в виде изолированных фрагментов ДНК при нахождении реципиентной клетки в среде, содержащей ДНК-донора. Для трансдукции необходимо особое физиологическое состояние клетки-реципиента — компетентность. Это состояние присуще активно делящимся клеткам, в которых идут процессы репликации собственных нуклеиновых кислот. В таких клетках действует фактор компетентности — это белок, который вызывает повышение проницаемости клеточной стенки и цитоплазматической мембраны, поэтому фрагмент ДНК может проникать в такую клетку.

Трансдукция — это передача генетической информации между бактериальными клетками с помощью умеренных трансдуцирующих фагов. Трансдуцирующие фаги могут переносить один ген или более.

Трансдукция бывает:

- 1) специфической (переносится всегда один и тот же ген, трансдуцирующий фаг всегда располагается в одном и том же месте);
- 2) неспецифической (передаются разные гены, локализация трансдуцирующего фага непостоянна).

3. Бактериофаги

Бактериофаги (фаги) — это вирусы, поражающие клетки бактерий. Они не имеют клеточной структуры, неспособны сами синтезировать нуклеиновые кислоты и белки, поэтому являются облигатными внутриклеточными паразитами.

Вирионы фагов состоят из головки, содержащей нуклеиновую кислоту вируса, и отростка.

Нуклеокапсид головки фага имеет кубический тип симметрии, а отросток — спиральный тип, т. е. бактериофаги имеют смешанный тип симметрии.

Фаги могут существовать в двух формах:

- 1) внутриклеточной (это профаг, чистая ДНК);
- 2) внеклеточной (это вирион).

Фаги, как и другие вирусы, обладают антигенными свойствами и содержат группоспецифические и типоспецифические антигены.

Различают два типа взаимодействия фага с клеткой:

- 1) литический (продуктивная вирусная инфекция). Это тип взаимодействия, при котором происходит репродукция вируса в бактериальной клетке. Она при этом погибает. Вначале происходит адсорбция фагов на клеточной стенке. Затем следует фаза проникновения. В месте адсорбции фага действует лизоцим, и за счет сократительных белков хвостовой части в клетку впрыскивается нуклеиновая кислота фага. Далее следует средний период, в течение которого подавляется синтез клеточных компонентов и осуществляется дисконъюнктивный способ репродукции фага. При этом в области нуклеоида синтезируется нуклеиновая кислота фага, а затем на рибосомах осуществляется синтез белка. Фаги, обладающие литическим типом взаимодействия, называют вирулентными.

В заключительный период в результате самосборки белки укладываются вокруг нуклеиновой кислоты и образуются но-

вые частицы фагов. Они выходят из клетки, разрывая ее клеточную стенку, т. е. происходит лизис бактерии;

2) лизогенный. Это умеренные фаги. При проникновении нуклеиновой кислоты в клетку идет интеграция ее в геном клетки, наблюдается длительное сожительство фага с клеткой без ее гибели. При изменении внешних условий могут происходить выход фага из интегрированной формы и развитие продуктивной вирусной инфекции.

Клетка, содержащая профаг в геноме, называется лизогенной и отличается от исходной наличием дополнительной генетической информации за счет генов профага. Это явление лизогенной конверсии.

По признаку специфичности выделяют:

1) поливалентные фаги (лизируют культуры одного семейства или рода бактерий);

2) моновалентные (лизируют культуры только одного вида бактерий);

3) типовые (способны вызывать лизис только определенных типов (вариантов) бактериальной культуры внутри вида бактерий).

Фаги могут применяться в качестве диагностических препаратов для установления рода и вида бактерий, выделенных в ходе бактериологического исследования. Однако чаще их применяют для лечения и профилактики некоторых инфекционных заболеваний.

ЛЕКЦИЯ № 5. Общая вирусология

1. Морфология и структура вирусов

Вирусы — микроорганизмы, составляющие царство *Vira*.

Отличительные признаки:

- 1) содержат лишь один тип нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК);
 - 2) не имеют собственных белоксинтезирующих и энергетических систем;
 - 3) не имеют клеточной организации;
 - 4) обладают дизъюнктивным (разобщенным) способом репродукции (синтез белков и нуклеиновых кислот происходит в разных местах и в разное время);
 - 5) облигатный паразитизм вирусов реализуется на генетическом уровне;
- б) вирусы проходят через бактериальные фильтры.

Вирусы могут существовать в двух формах: внеклеточной (вириона) и внутриклеточной (вируса).

По форме вирионы могут быть:

- 1) округлыми;
- 2) палочковидными;
- 3) в виде правильных многоугольников;
- 4) нитевидными и др.

Размеры их колеблются от 15—18 до 300—400 нм.

В центре вириона — вирусная нуклеиновая кислота, покрытая белковой оболочкой — капсидом, который имеет строго упорядоченную структуру. Капсидная оболочка построена из капсомеров. Нуклеиновая кислота и капсидная оболочка составляют нуклеокапсид.

Нуклеокапсид сложноорганизованных вирионов покрыт внешней оболочкой — суперкапсидом, которая может включать в себя множество функционально различных липидных, белковых, углеводных структур.

Строение ДНК- и РНК-вирусов принципиально не отличается от НК других микроорганизмов. У некоторых вирусов в ДНК встречается урацил.

ДНК может быть:

- 1) двухцепочечной;
- 2) одноцепочечной;
- 3) кольцевой;
- 4) двухцепочечной, но с одной более короткой цепью;
- 5) двухцепочечной, но с одной непрерывной, а с другой фрагментированной цепями.

РНК может быть:

- 1) однонитевой;
- 2) линейной двухнитевой;
- 3) линейной фрагментированной;
- 4) кольцевой;
- 5) содержащей две одинаковые однонитевые РНК.

Вирусные белки подразделяют на:

- 1) геномные — нуклеопротеиды. Обеспечивают репликацию вирусных нуклеиновых кислот и процессы репродукции вируса. Это ферменты, за счет которых происходит увеличение количества копий материнской молекулы, или белки, с помощью которых на матрице нуклеиновой кислоты синтезируются молекулы, обеспечивающие реализацию генетической информации;
- 2) белки капсидной оболочки — простые белки, обладающие способностью к самосборке. Они складываются в геометрически правильные структуры, в которых различают несколько типов симметрии: спиральный, кубический (образуют правильные многоугольники, число граней строго постоянно) или смешанный;
- 3) белки суперкапсидной оболочки — это сложные белки, разнообразные по функции. За счет них происходит взаимодействие вирусов с чувствительной клеткой. Выполняют защитную и рецепторную функции.

Среди белков суперкапсидной оболочки выделяют:

- а) якорные белки (одним концом они располагаются на поверхности, а другим уходят в глубину; обеспечивают контакт вириона с клеткой);
- б) ферменты (могут разрушать мембраны);
- в) гемагглютинины (вызывают гемагглютинацию);
- г) элементы клетки хозяина.

2. Взаимодействие вирусов с клеткой хозяина

Взаимодействие идет в единой биологической системе на генетическом уровне.

Существует четыре типа взаимодействия:

- 1) продуктивная вирусная инфекция (взаимодействие, в результате которого происходит репродукция вируса, а клетки погибают);
- 2) abortивная вирусная инфекция (взаимодействие, при котором репродукции вируса не происходит, а клетка восстанавливает нарушенную функцию);
- 3) латентная вирусная инфекция (идет репродукция вируса, а клетка сохраняет свою функциональную активность);
- 4) вирус-индуцированная трансформация (взаимодействие, при котором клетка, инфицированная вирусом, приобретает новые, ранее не присущие ей свойства).

После адсорбции вирионы проникают внутрь путем эндоцитоза (виропексиса) или в результате слияния вирусной и клеточной мембран. Образующиеся вакуоли, содержащие целые вирионы или их внутренние компоненты, попадают в лизосомы, в которых осуществляется депротенинизация, т. е. «раздевание» вируса, в результате чего вирусные белки разрушаются. Освобожденные от белков нуклеиновые кислоты вирусов проникают по клеточным каналам в ядро клетки или остаются в цитоплазме.

Нуклеиновые кислоты вирусов реализуют генетическую программу по созданию вирусного потомства и определяют наследственные свойства вирусов. С помощью специальных ферментов (полимераз) снимаются копии с родительской нуклеиновой кислоты (происходит репликация), а также синтезируются информационные РНК, которые соединяются с рибосомами и осуществляют синтез дочерних вирусных белков (трансляцию).

После того как в зараженной клетке накопится достаточное количество компонентов вируса, начинается сборка вирионов потомства. Процесс этот происходит обычно вблизи клеточных мембран, которые иногда принимают в нем непосредственное участие. В составе вновь образованных вирионов часто обнаруживаются вещества, характерные для клетки, в которой размножается вирус. В таких случаях заключительный этап формирования вирионов представляет собой обволакивание их слоем клеточной мембраны.

Последним этапом взаимодействия вирусов с клетками является выход или освобождение из клетки дочерних вирусных частиц. Простые вирусы, лишенные суперкапсида, вызывают деструкцию клетки и попадают в межклеточное пространство. Другие вирусы, имеющие липопротеидную оболочку, выходят из клетки путем почкования. При этом клетка длительное время сохраняет жизнеспособность. В отдельных случаях вирусы накапливаются в цитоплазме или ядре зараженных клеток, образуя кристаллоподобные скопления — тельца включений.

3. Культивирование вирусов

Основные методы культивирования вирусов:

1) биологический — заражение лабораторных животных. При заражении вирусом животное заболевает. Если болезнь не развивается, то патологические изменения можно обнаружить при вскрытии. У животных наблюдаются иммунологические сдвиги. Однако далеко не все вирусы можно культивировать в организме животных;

2) культивирование вирусов в развивающихся куриных эмбрионах. Куриные эмбрионы выращивают в инкубаторе 7—10 дней, а затем используют для культивирования. В этой модели все типы зачатков тканей подвержены заражению. Но не все вирусы могут размножаться и развиваться в куриных эмбрионах.

В результате заражения могут происходить и появляться:

- 1) гибель эмбриона;
- 2) дефекты развития: на поверхности оболочек появляются образования — бляшки, представляющие собой скопления погибших клеток, содержащих вирионы;
- 3) накопление вирусов в аллантоисной жидкости (обнаруживают путем титрования);
- 4) размножение в культуре ткани (это основной метод культивирования вирусов).

Различают следующие типы культур тканей:

- 1) перевиваемые — культуры опухолевых клеток; обладают большой митотической активностью;
- 2) первично трипсинизированные — подвергшиеся первичной обработке трипсином; эта обработка нарушает межклеточные связи, в результате чего выделяются отдельные клетки. Источ-

ником являются любые органы и ткани, чаще всего — эмбриональные (обладают высокой митотической активностью).

Для поддержания клеток культуры ткани используют специальные среды. Это жидкие питательные среды сложного состава, содержащие аминокислоты, углеводы, факторы роста, источники белка, антибиотики и индикаторы для оценки развития клеток культуры ткани.

О репродукции вирусов в культуре ткани судят по их цитопатическому действию, которое носит разный характер в зависимости от вида вируса.

Основные проявления цитопатического действия вирусов:

- 1) размножение вируса может сопровождаться гибелью клеток или морфологическими изменениями в них;
- 2) некоторые вирусы вызывают слияние клеток и образование многоядерного синцития;
- 3) клетки могут расти, но делиться, в результате чего образуются гигантские клетки;
- 4) в клетках появляются включения (ядерные, цитоплазматические, смешанные). Включения могут окрашиваться в розовый цвет (эозинофильные включения) или в голубой (базофильные включения);
- 5) если в культуре ткани размножаются вирусы, имеющие гемагглютинины, то в процессе размножения клетка приобретает способность адсорбировать эритроциты (гемадсорбция).

4. Особенности противовирусного иммунитета

Противовирусный иммунитет начинается со стадии презентации вирусного антигена Т-хелперами.

Сильными антигенпрезентирующими свойствами при вирусных инфекциях обладают дендритные клетки, а при простом герпесе и ретровирусных инфекциях — клетки Лангерганса.

Иммунитет направлен на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток. Антитела, образующиеся при вирусных инфекциях, действуют непосредственно на вирус или на клетки, инфицированные им. В этой связи выделяют две основные формы участия антител в развитии противовирусного иммунитета:

- 1) нейтрализацию вируса антителами; это препятствует рецепции вируса клеткой и проникновению его внутрь. Опсонизация вируса с помощью антител способствует его фагоцитозу;

2) иммунный лизис инфицированных вирусом клеток с участием антител. При действии антител на антигены, экспрессированные на поверхности инфицированной клетки, к этому комплексу присоединяется комплемент с последующей его активацией, что и обуславливает индукцию комплементзависимой цитотоксичности и гибель инфицированной вирусом клетки.

Недостаточная концентрация антител может усиливать репродукцию вируса. Иногда антитела могут защищать вирус от действия протеолитических ферментов клетки, что при сохранении жизнеспособности вируса приводит к усилению его репликации.

Вируснейтрализующие антитела действуют непосредственно на вирус лишь в том случае, когда он, разрушив одну клетку, распространяется на другую.

Когда вирусы переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, не контактируя с циркулирующими антителами, то основную роль в становлении иммунитета играют клеточные механизмы, связанные прежде всего с действием специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов и макрофагов. Цитотоксические Т-лимфоциты непосредственно контактируют с клеткой-мишенью, повышая ее проницаемость и вызывая осмотическое набухание, разрыв мембраны и выход содержимого в окружающую среду.

Механизм цитотоксического эффекта связан с активацией мембранных ферментных систем в зоне прилипания клеток, образованием цитоплазматических мостиков между клетками и действием лимфотоксина. Специфические Т-киллеры появляются уже через 1—3 дня после заражения организма вирусом, их активность достигает максимума через неделю, а затем медленно понижается.

Одним из факторов противовирусного иммунитета является интерферон. Он образуется в местах размножения вируса и вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и подавление трансляции вирусной мРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке-мишени.

Стойкость противовирусного иммунитета переменна. При ряде инфекций (ветряной оспе, паротите, кори, краснухе) иммунитет достаточно стойкий, а повторные заболевания встречаются крайне редко. Менее стойкий иммунитет развивается при инфекциях дыхательных путей (гриппе) и кишечного тракта.

ЛЕКЦИЯ № 6. Учение об инфекции

1. Общая характеристика инфекции

Инфекция — это совокупность биологических реакций, которыми макроорганизм отвечает на внедрение возбудителя.

Диапазон проявлений инфекций может быть различным. Крайними формами проявления инфекций являются:

- 1) бактерионосительство, персистенция, живая вакцинация;
- 2) инфекционная болезнь; имеются клинические проявления инфекции, эти реакции могут привести к летальному исходу.

Инфекционный процесс — ответная реакция коллектива популяции на внедрение и циркуляцию в ней микробных агентов.

Инфекционные болезни имеют ряд характерных особенностей, отличающих их от других болезней:

- 1) инфекционные болезни имеют своего возбудителя — микроорганизм;
- 2) инфекционные болезни контагиозны, т. е. способны передаваться от больного к здоровому;
- 3) инфекционные болезни оставляют после себя более или менее выраженную невосприимчивость или повышенную чувствительность к данному заболеванию;
- 4) для инфекционных болезней характерен ряд общих признаков: лихорадка, симптомы общей интоксикации, вялость, адинамия;
- 5) инфекционные болезни имеют четко выраженную стадийность, этапность.

Для возникновения инфекционного заболевания необходимо сочетание следующих факторов:

- 1) наличия микробного агента;
- 2) восприимчивости макроорганизма;
- 3) наличия среды, в которой происходит это взаимодействие.

Микробный агент — это патогенные и условно-патогенные микроорганизмы.

Существенное значение для возникновения инфекционного заболевания имеет инфицирующая доза возбудителя — мини-

мальное количество микробных клеток, способных вызвать инфекционный процесс. Инфицирующие дозы зависят от видовой принадлежности возбудителя, его вирулентности и состояния неспецифической и иммунной защиты.

Ткани, лишенные физиологической защиты против конкретного вида микроорганизма, служат местом его проникновения в макроорганизм, или входными воротами инфекции. Входные ворота определяют локализацию возбудителя в организме, патогенетические и клинические особенности заболевания.

Внешняя среда может оказывать влияние как на макроорганизм, так и на микробов-возбудителей. Это природно-климатические, социально-экономические, культурно-бытовые условия.

Для ряда инфекций характерны эпидемии и пандемии.

Эпидемия — это широкое распространение инфекции в популяции с охватом больших территорий, характеризующееся массовостью заболеваний.

Пандемия — распространение инфекции практически на всю территорию земного шара с очень высоким процентом случаев заболеваний.

Эндемичные заболевания (с природной очаговостью) — это заболевания, для которых отмечены территориальные ареалы с повышенной заболеваемостью данной инфекцией.

2. Формы инфекции и периоды инфекционных болезней

Классификация инфекций

1. По этиологии:

- 1) бактериальные;
- 2) вирусные;
- 3) протозойные;
- 4) микозы;
- 5) микст-инфекции.

2. По количеству возбудителей:

- 1) моноинфекции;
- 2) полиинфекции.

3. По тяжести течения:

- 1) легкие;
- 2) тяжелые;
- 3) средней тяжести.

4. По длительности:

- 1) острые;
- 2) подострые;
- 3) хронические;
- 4) латентные.

5. По путям передачи:

- 1) горизонтальные:
 - а) воздушно-капельный путь;
 - б) фекально-оральный;
 - в) контактный;
 - г) трансмиссивный;
 - д) половой;
- 2) вертикальные:
 - а) от матери к плоду (трансплацентарный);
 - б) от матери к новорожденному в родовом акте;
- 3) искусственные (искусственные) — при инъекциях, обследованиях, операциях и т. д.

В зависимости от локализации возбудителя различают:

- 1) очаговую инфекцию, при которой микроорганизмы локализуются в местном очаге и не распространяются по всему организму;
- 2) генерализованную инфекцию, при которой возбудитель распространяется по организму лимфогенным и гематогенным путем. При этом развивается бактериемия или вирусемия. Наиболее тяжелая форма — сепсис.

Выделяют также:

- 1) экзогенные инфекции; возникают в результате заражения человека патогенными микроорганизмами, поступающими из окружающей среды с пищей, водой, воздухом, почвой, выделениями больного человека, реконвалесцента и микробоносителя;
- 2) эндогенные инфекции; вызываются представителями нормальной микрофлоры — условно-патогенными микроорганизмами самого индивидуума.

Разновидность эндогенных инфекций — аутоинфекции, они возникают в результате самозаражения путем переноса возбудителя из одного биотопа в другой.

Выделяют следующие периоды инфекционных болезней:

- 1) инкубационный; от момента проникновения возбудителя в организм до появления первых признаков заболевания. Про-

должительность — от нескольких часов до нескольких недель. Больной не заразен;

2) продромальный; характеризуется появлением первых неясных общих симптомов. Возбудитель интенсивно размножается, колонизирует ткань, начинает продуцировать ферменты и токсины. Продолжительность — от нескольких часов до нескольких дней;

3) разгар болезни; характеризуется появлением специфических симптомов. Возбудитель продолжает интенсивно размножаться, накапливаться, выделяет в кровь токсины и ферменты. Происходит выделение возбудителя из организма, поэтому больной представляет опасность для окружающих. В начале данного периода в крови обнаруживаются специфические антигены;

4) исход. Могут быть разные варианты:

а) летальный исход;

б) выздоровление (клиническое и микробиологическое). Клиническое выздоровление: симптомы заболевания угасли, но возбудитель еще находится в организме. Этот вариант опасен формированием носительства и рецидивом заболевания. Микробиологическое — полное выздоровление;

в) хроническое носительство.

Реинфекцией называют заболевание, возникающее после перенесенной инфекции в случае повторного заражения тем же возбудителем.

Суперинфекция возникает, когда на фоне течения одного инфекционного заболевания происходит заражение еще одним возбудителем.

3. Возбудители инфекций и их свойства

Среди бактерий по способности вызывать заболевание выделяют:

1) патогенные;

2) условно-патогенные;

3) сапрофитные.

Патогенные виды потенциально способны вызывать инфекционное заболевание.

Патогенность — это способность микроорганизмов, попадая в организм, вызывать в его тканях и органах патологические из-

менения. Это качественный видовой признак, детерминированный генами патогенности — вирулонами. Они могут локализоваться в хромосомах, плаزمидах, транспозонах.

Условно-патогенные бактерии могут вызывать инфекционное заболевание при снижении защитных сил организма.

Сапрофитные бактерии никогда не вызывают заболевания, так как они не способны размножаться в тканях макроорганизма.

Реализация патогенности идет через вирулентность — это способность микроорганизма проникать в макроорганизм, размножаться в нем и подавлять его защитные свойства.

Это штаммовый признак, он поддается количественной характеристике. Вирулентность — фенотипическое проявление патогенности.

Количественными характеристиками вирулентности являются:

- 1) DLM (минимальная летальная доза) — это количество бактерий, при введении которых соответствующим путем в организм лабораторных животных получают 95—98% гибели животных в эксперименте;
- 2) LD 50 — это количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте;
- 3) DCL (смертельная доза) вызывает 100%-ную гибель животных в эксперименте.

К факторам вирулентности относят:

- 1) адгезию — способность бактерий прикрепляться к эпителиальным клеткам. Факторами адгезии являются реснички адгезии, адгезивные белки, липополисахариды у грамотрицательных бактерий, тейхоевые кислоты у грамположительных бактерий, у вирусов — специфические структуры белковой или полисахаридной природы;
- 2) колонизацию — способность размножаться на поверхности клеток, что ведет к накоплению бактерий;
- 3) пенетрацию — способность проникать в клетки;
- 4) инвазию — способность проникать в подлежащие ткани. Эта способность связана с продукцией таких ферментов, как гиалуронидаза и нейраминидаза;
- 5) агрессию — способность противостоять факторам неспецифической и иммунной защиты организма.

К факторам агрессии относят:

- 1) вещества разной природы, входящие в состав поверхностных структур клетки: капсулы, поверхностные белки и т. д.

Многие из них подавляют миграцию лейкоцитов, препятствуя фагоцитозу;

2) ферменты — протеазы, коагулазу, фибринолизин, лецитиназу;

3) токсины, которые делят на экзо- и эндотоксины.

Экзотоксины — высокоядовитые белки. Они термолабильны, являются сильными антигенами, на которые в организме вырабатываются антитела, вступающие в реакции токсинейтрализации. Этот признак кодируется плазмидами или генами профагов.

Эндотоксины — сложные комплексы липополисахаридной природы. Они термостабильны, являются слабыми антигенами, обладают общетоксическим действием. Кодируются хромосомными генами.

ЛЕКЦИЯ № 7. Нормальная микрофлора организма человека

1. Нормальная микрофлора человека

Нормальная микрофлора человека — это совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенными взаимосвязями и местом обитания.

В организме человека в соответствии с условиями обитания формируются биотопы с определенными микробиоценозами. Любой микробиоценоз — это сообщество микроорганизмов, существующее как единое целое, связанное цепями питания и микроэкологией.

Виды нормальной микрофлоры:

- 1) резидентная — постоянная, характерная для данного вида;
- 2) транзиторная — временно попавшая, нехарактерная для данного биотопа; она активно не размножается.

Нормальная микрофлора формируется с рождения. На ее формирование оказывают влияние микрофлора матери и внутрибольничной среды, характер вскармливания.

Факторы, влияющие на состояние нормальной микрофлоры.

1. Эндогенные:

- 1) секреторная функция организма;
- 2) гормональный фон;
- 3) кислотно-основное состояние.

2. Экзогенные условия жизни (климатические, бытовые, экологические).

Микробное обсеменение характерно для всех систем, имеющих контакты с окружающей средой. В организме человека стерильными являются кровь, ликвор, суставная жидкость, плевральная жидкость, лимфа грудного протока, внутренние органы: сердце, мозг, паренхима печени, почек, селезенки, матка, мочевого пузыря, альвеолы легких.

Нормальная микрофлора выстилает слизистые оболочки в виде биопленки. Этот полисахаридный каркас состоит из полисахаридов микробных клеток и муцина. В нем находятся микроколо-

нии клеток нормальной микрофлоры. Толщина биопленки — 0,1—0,5 мм. В ней содержится от нескольких сотен до нескольких тысяч микроколоний.

Формирование биопленки для бактерий создает дополнительную защиту. Внутри биопленки бактерии более устойчивы к действию химических и физических факторов.

Этапы формирования нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

1) случайное обсеменение слизистой. В ЖКТ попадают лактобациллы, клостридии, бифидобактерии, микрококки, стафилококки, энтерококки, кишечная палочка и др.;

2) формирование сети из ленточных бактерий на поверхности ворсинок. На ней фиксируются в основном палочковидные бактерии, постоянно идет процесс формирования биопленки.

Нормальная микрофлора рассматривается как самостоятельный экстракорпоральный орган с определенной анатомической структурой и функциями.

Функции нормальной микрофлоры:

- 1) участие во всех видах обмена;
- 2) детоксикация в отношении экзо- и эндопродуктов, трансформация и выделение лекарственных веществ;
- 3) участие в синтезе витаминов (группы В, Е, Н, К);
- 4) защита:
 - а) антагонистическая (связана с продукцией бактериоцинов);
 - б) колонизационная резистентность слизистых оболочек;
- 5) иммуногенная функция.

Наибольшей обсемененностью характеризуются:

- 1) толстый кишечник;
- 2) ротовая полость;
- 3) мочевыделительная система;
- 4) верхние дыхательные пути;
- 5) кожа.

2. Дисбактериоз

Дисбактериоз (дисбиоз) — это любые количественные или качественные изменения типичной для данного биотопа нормальной микрофлоры человека, возникающие в результате воздействия на макро- или микроорганизм различных неблагоприятных факторов.

Микробиологическими показателями дисбиоза служат:

- 1) снижение численности одного или нескольких постоянных видов;
- 2) потеря бактериями тех или иных признаков или приобретение новых;
- 3) повышение численности транзиторных видов;
- 4) появление новых, несвойственных данному биотопу видов;
- 5) ослабление антагонистической активности нормальной микрофлоры.

Причинами развития дисбактериоза могут быть:

- 1) антибиотико- и химиотерапия;
- 2) тяжелые инфекции;
- 3) тяжелые соматические заболевания;
- 4) гормонотерапия;
- 5) лучевые воздействия;
- 6) токсические факторы;
- 7) дефицит витаминов.

Дисбактериоз различных биотопов имеет различные клинические проявления. Дисбактериоз кишечника может проявляться в виде диареи, неспецифического колита, дуоденита, гастроэнтерита, хронических запоров. Дисбактериоз органов дыхания протекает в форме бронхитов, бронхиолитов, хронических заболеваний легких. Основными проявлениями дисбиоза ротовой полости являются гингивиты, стоматит, кариес. Дисбактериоз половой системы у женщин протекает как вагиноз.

В зависимости от выраженности этих проявлений различают несколько фаз дисбактериоза:

- 1) компенсированную, когда дисбактериоз не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями;
- 2) субкомпенсированную, когда в результате дисбаланса нормальной микрофлоры возникают локальные воспалительные изменения;
- 3) декомпенсированную, при которой происходит генерализация процесса с возникновением метастатических воспалительных очагов.

Лабораторная диагностика дисбактериоза

Основной метод — бактериологическое исследование. При этом в оценке его результатов превалируют количественные показатели. Проводится не видовая идентификация, а только до рода.

Дополнительный метод — хроматография спектра жирных кислот в исследуемом материале. Каждому роду соответствует свой спектр жирных кислот.

Коррекция дисбактериоза:

- 1) устранение причины, вызвавшей дисбаланс нормальной микрофлоры;
- 2) использование эубиотиков и пробиотиков.

Эубиотики — это препараты, содержащие живые бактерициногенные штаммы нормальной микрофлоры (колибактерин, бифидумбактерин, бификол и др.).

Пробиотики — это вещества немикробного происхождения и продукты питания, содержащие добавки, стимулирующие собственную нормальную микрофлору. Стимулирующие вещества — олигосахариды, гидролизат казеина, муцин, молочная сыворотка, лактоферин, пищевые волокна.

ЛЕКЦИЯ № 8. Антибиотики и химиотерапия

1. Химиотерапевтические препараты

Химиотерапевтические препараты — это лекарственные вещества, используемые для подавления жизнедеятельности и уничтожения микроорганизмов в тканях и средах больного, обладающие избирательным, этиотропным (действующим на причину) действием.

По направленности действия химиотерапевтические препараты делят на:

- 1) противопротозойные;
- 2) противогрибковые;
- 3) противовирусные;
- 4) антибактериальные.

По химическому строению выделяют несколько групп химиотерапевтических препаратов:

- 1) сульфаниламидные препараты (сульфаниламиды) — производные сульфаниловой кислоты. Они нарушают процесс получения микробами необходимых для их жизни и развития ростовых факторов — фолиевой кислоты и других веществ. К этой группе относят стрептоцид, норсульфазол, сульфаметизол, сульфометаксазол и др.;
- 2) производные нитрофурана. Механизм действия состоит в блокировании нескольких ферментных систем микробной клетки. К ним относят фурацилин, фурагин, фуразолидон, нитрофуразон и др.;
- 3) хинолоны. Нарушают различные этапы синтеза ДНК микробной клетки. К ним относят налидиксовую кислоту, цинкоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин;
- 4) азолы — производные имидазола. Обладают противогрибковой активностью. Ингибируют биосинтез стероидов, что приводит к повреждению наружной клеточной мембраны грибов и повышению ее проницаемости. К ним относят клотримазол, кетоконазол, флуконазол и др.;

5) диаминопиримидины. Нарушают метаболизм микробной клетки. К ним относят триметоприм, пириметамин;

6) антибиотики — это группа соединений природного происхождения или их синтетических аналогов.

Принципы классификации антибиотиков.

1. По механизму действия:

1) нарушающие синтез микробной стенки (β -лактамы антибиотики; циклосерин; ванкомицин, тейкоплакин);

2) нарушающие функции цитоплазматической мембраны (циклические полипептиды, полиеновые антибиотики);

3) нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот (группа левомицетина, тетрациклина, макролиды, линкозамиды, аминогликозиды, фузидин, анзамицины).

2. По типу действия на микроорганизмы:

1) антибиотики с бактерицидным действием (влияющие на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану);

2) антибиотики с бактериостатическим действием (влияющие на синтез макромолекул).

3. По спектру действия:

1) с преимущественным действием на грамположительные микроорганизмы (линкозамиды, биосинтетические пенициллины, ванкомицин);

2) с преимущественным действием на грамотрицательные микроорганизмы (монобактамы, циклические полипептиды);

3) широкого спектра действия (аминогликозиды, левомицетин, тетрациклины, цефалоспорины).

4. По химическому строению:

1) β -лактамы антибиотики. К ним относятся:

а) пенициллины, среди которых выделяют природные (аминипенициллин) и полусинтетические (оксациллин);

б) цефалоспорины (цепорин, цефазолин, цефотаксим);

в) монобактамы (примбактам);

г) карбапенемы (имипинем, меропинем);

2) аминогликозиды (канамицин, неомицин);

3) тетрациклины (тетрациклин, метациклин);

4) макролиды (эритромицин, азитромицин);

5) линкозамины (линкомицин, клиндамицин);

6) полиены (амфотерицин, нистатин);

7) гликопептиды (ванкомицин, тейкоплакин).

2. Основные осложнения химиотерапии

Все осложнения химиотерапии можно разделить на две группы: осложнения со стороны макроорганизма и со стороны микроорганизма.

Осложнения со стороны макроорганизма:

- 1) аллергические реакции. Степень выраженности может быть различной — от легких форм до анафилактического шока. Наличие аллергии на один из препаратов группы является противопоказанием для использования и других препаратов этой группы, так как возможна перекрестная чувствительность;
- 2) прямое токсическое действие. Аминогликозиды обладают ототоксичностью и нефротоксичностью, тетрациклины нарушают формирование костной ткани и зубов. Ципрофлоксацин может оказывать нейротоксическое действие, фторхинолоны — вызывать артропатии;
- 3) побочные токсические эффекты. Эти осложнения связаны не с прямым, а с опосредованным действием на различные системы организма. Антибиотики, действующие на синтез белка и нуклеиновый обмен, всегда угнетают иммунную систему. Хлорамфеникол может подавлять синтез белков в клетках костного мозга, вызывая лимфопению. Фурагин, проникая через плаценту, может вызывать гемолитическую анемию у плода;
- 4) реакции обострения. При применении химиотерапевтических средств в первые дни заболевания может происходить массовая гибель возбудителей, сопровождающаяся освобождением большого количества эндотоксина и других продуктов распада. Это может сопровождаться ухудшением состояния вплоть до токсического шока. Такие реакции чаще бывают у детей. Поэтому антибиотикотерапия должна сочетаться с дезинтоксикационными мероприятиями;
- 5) развитие дисбиоза. Он чаще возникает на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия.

Осложнения со стороны микроорганизма проявляются развитием лекарственной устойчивости. В ее основе лежат мутации хромосомных генов или приобретение плазмид устойчивости. Существуют роды микроорганизмов, обладающие природной устойчивостью.

Биохимическую основу устойчивости обеспечивают следующие механизмы:

- 1) ферментативная инактивация антибиотиков. Этот процесс обеспечивается с помощью синтезируемых бактериями ферментов, разрушающих активную часть антибиотиков;
- 2) изменение проницаемости клеточной стенки для антибиотика или подавление его транспорта в бактериальные клетки;
- 3) изменение структуры компонентов микробной клетки.

Развитие того или иного механизма резистентности зависит от химической структуры антибиотика и свойств бактерий.

Методы борьбы с лекарственной устойчивостью:

- 1) поиск и создание новых химиотерапевтических препаратов;
- 2) создание комбинированных препаратов, которые включают в себя химиотерапевтические средства различных групп, усиливающих действие друг друга;
- 3) периодическая смена антибиотиков;
- 4) соблюдение основных принципов рациональной химиотерапии:
 - а) антибиотики надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний;
 - б) лечение следует начинать как можно раньше;
 - в) химиотерапевтические препараты необходимо назначать в максимальных дозах, не давая микроорганизмам адаптироваться.

ЛЕКЦИЯ № 9. Введение в иммунологию

1. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета

Иммунология — это наука, предметом изучения которой является иммунитет.

Инфекционная иммунология изучает закономерности иммунной системы по отношению к микробным агентам, специфические механизмы противомикробной защиты.

Под **иммунитетом** понимают совокупность биологических явлений, направленных на сохранение постоянства внутренней среды и защиту организма от инфекционных и других генетически чужеродных для него агентов. Явления иммунитета многообразны. Основная его задача — распознавание чужеродного агента.

Иммунитет может быть инфекционным, противоопухолевым, трансплантационным. Иммунитет обеспечивается работой иммунной системы, в основе его лежат специфические механизмы.

Виды инфекционного иммунитета:

- 1) антибактериальный;
- 2) антитоксический;
- 3) противовирусный;
- 4) противогрибковый;
- 5) антипротозойный.

Инфекционный иммунитет может быть:

- 1) стерильным (возбудителя в организме нет, а устойчивость к нему есть);
- 2) нестерильным (возбудитель находится в организме).

Различают врожденный и приобретенный, активный и пассивный, видовой и индивидуальный иммунитет.

Врожденный иммунитет к инфекционным заболеваниям имеется с рождения. Может быть видовым и индивидуальным.

Видовой иммунитет — невосприимчивость одного вида животных или человека к микроорганизмам, вызывающим заболевания у других видов. Он генетически детерминирован у человека как биологического вида, т. е. человек не болеет зоонозными заболеваниями. Видовой иммунитет всегда активный.

Индивидуальный врожденный иммунитет пассивный, так как обеспечивается передачей иммуноглобулинов плоду от матери через плаценту (плацентарный иммунитет). Таким образом, новорожденный защищен от инфекций, которыми переболела мать.

Приобретенным иммунитетом называют такую невосприимчивость организма человека к инфекционным агентам, которая формируется в процессе его индивидуального развития и характеризуется строгой специфичностью. Он всегда индивидуальный. Он может быть естественным и искусственным.

Естественный иммунитет может быть:

- 1) активным. Формируется после перенесенной инфекции; постинфекционный иммунитет может сохраняться в течение длительного времени, иногда в течение всей жизни;
- 2) пассивным. Ребенку с молоком матери передаются иммуноглобулины класса А и I.

Искусственный иммунитет можно создавать активно и пассивно. Активный формируется введением антигенных препаратов, вакцин, анатоксинов. Пассивный иммунитет формируется введением готовых сывороток и иммуноглобулинов, т. е. готовых антител.

Создание иммунитета лежит в основе специфической иммунопрофилактики инфекционных заболеваний.

2. Неспецифические факторы защиты

Противоинфекционную защиту осуществляют:

- 1) кожа и слизистые оболочки;
- 2) лимфатические узлы;
- 3) лизоцим и другие ферменты полости рта и ЖКТ;
- 4) нормальная микрофлора;
- 5) воспаление;
- 6) фагоцитирующие клетки;
- 7) естественные киллеры;
- 8) система комплемента;
- 9) интерфероны.

Неповрежденная кожа и слизистые оболочки являются барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов внутрь организма. В результате сдвигания эпидермиса удаляются многие транзиторные микроорганизмы. Бактерицидными свойствами обладает секрет потовых и сальных желез. При наличии травм, ожогов кожа формирует входные ворота для инфекции.

Секреты, выделяемые слизистыми оболочками, слюнными и пищеварительными железами, слезы смывают микроорганизмы с поверхности слизистых, оказывают бактерицидное действие.

Лизоцим — белок, содержащийся в тканевых жидкостях, плазме, сыворотке крови, лейкоцитах, материнском молоке и др. Он вызывает лизис бактерий, неактивен в отношении вирусов.

Представители нормальной микрофлоры могут выступать в качестве антагонистов патогенных микроорганизмов, препятствуя их внедрению и размножению.

Воспаление — защитная функция организма. Оно ограничивает очаг инфекции на месте входных ворот. Ведущим звеном в развитии воспаления является фагоцитоз.

Завершенный фагоцитоз — защитная функция организма.

Различают следующие стадии фагоцитоза:

- 1) аттракцию;
- 2) адгезию;
- 3) эндоцитоз;
- 4) киллинг;
- 5) элиминацию.

Если отсутствуют последние две стадии, то это незавершенный фагоцитоз. При этом процесс теряет защитную функцию, бактерии внутри макрофагов разносятся по организму.

Естественные киллеры — популяция клеток, обладающая естественной цитотоксичностью по отношению к клеткам-мишеням. Морфологически представляют собой большие гранулосодержащие лимфоциты. Являются клетками с эффекторной противоопухолевой, противовирусной и противопаразитарной активностью.

Комплемент — это система неспецифических белков сыворотки крови, состоящая из девяти фракций. Активация одной фракции активирует последующую фракцию. Обладает бактерицидным действием, так как имеет сродство с поверхностными структурами бактериальной клетки и совместно с лизоцимом может вызывать цитолиз.

Интерфероны — белки, обладающие противовирусным, противоопухолевым, иммуномодулирующим действием. Интерферон действует посредством регуляции синтеза нуклеиновых кислот и белков, активируя синтез ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию вирусных и РНК. Как правило, он не спасает клетку, уже пораженную вирусом, но предохраняет соседние клетки от вирусной инфекции.

ЛЕКЦИЯ № 10. Иммунная система организма человека

1. Центральные и периферические органы иммунной системы

Иммунная системы человека обеспечивает специфическую защиту организма от генетически чужеродных молекул и клеток, в том числе инфекционных агентов — бактерий, вирусов, грибов, простейших.

Лимфоидные клетки созревают и функционируют в определенных органах.

Органы иммунной системы делят на:

- 1) первичные (центральные); вилочковая железа, костный мозг являются местами дифференцировки популяций лимфоцитов;
- 2) вторичные (периферические); селезенка, лимфатические узлы, миндалины, ассоциированная с кишечником и бронхами лимфоидная ткань заселяются В- и Т-лимфоцитами из центральных органов иммунной системы; после контакта с антигеном в этих органах лимфоциты включаются в рециркуляцию.

Вилочковая железа (тимус) играет ведущую роль в регуляции популяции Т-лимфоцитов. Тимус поставляет лимфоциты, в которых для роста и развития лимфоидных органов и клеточных популяций в различных тканях нуждается эмбрион.

Дифференцируясь, лимфоциты благодаря освобождению гуморальных веществ получают антигенные маркеры.

Корковый слой густо заполнен лимфоцитами, на которые воздействуют тимические факторы. В мозговом слое находятся зрелые Т-лимфоциты, покидающие вилочковую железу и включающиеся в циркуляцию в качестве Т-хелперов, Т-киллеров, Т-супрессоров.

Костный мозг поставляет клетки-предшественники для различных популяций лимфоцитов и макрофагов, в нем протекают специфические иммунные реакции. Он служит основным источником сывороточных иммуноглобулинов.

Селезенка заселяется лимфоцитами в позднем эмбриональном периоде после рождения. В белой пульпе имеются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются Т- и В-лимфоцитами. Попадающие в организм антигены индуцируют образование лимфобластов в тимусзависимой зоне селезенки, а в тимуснезависимой зоне отмечаются пролиферация лимфоцитов и образование плазматических клеток.

Лимфоциты поступают в **лимфатические узлы** по афферентным лимфатическим сосудам. Перемещение лимфоцитов между тканями, кровеносным руслом и лимфоузлами позволяет антигенчувствительным клеткам обнаруживать антиген и скапливаться в тех местах, где происходит иммунная реакция, а распространение по организму клеток памяти и их потомков позволяет лимфоидной системе организовать генерализованный иммунный ответ.

Лимфатические фолликулы пищеварительного тракта и дыхательной системы служат главными входными воротами для антигенов. В этих органах наблюдается тесная связь между лимфоидными клетками и эндотелием, как и в центральных органах иммунной системы.

2. Клетки иммунной системы

Имунокомпетентными клетками организма человека являются Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты возникают в эмбриональном тимусе. В постэмбриональном периоде после созревания Т-лимфоциты расселяются в Т-зонах периферической лимфоидной ткани. После стимуляции (активации) определенным антигеном Т-лимфоциты преобразовываются в большие трансформированные Т-лимфоциты, из которых затем возникает исполнительное звено Т-клеток.

Т-клетки участвуют в:

- 1) клеточном иммунитете;
- 2) регулировании активности В-клеток;
- 3) гиперчувствительности замедленного (IV) типа.

Различают следующие субпопуляции Т-лимфоцитов:

- 1) Т-хелперы. Запрограммированы индуцировать размножение и дифференцировку клеток других типов. Они индуцируют секрецию антител В-лимфоцитами и стимулируют моноциты, тучные клетки и предшественники Т-киллеров к участию в клеточных иммунных реакциях. Эта субпопуляция активируется антигенами, ассоциируемыми с продуктами генов

МНС класса II — молекулами класса II, представленными преимущественно на поверхности В-клеток и макрофагов;

2) супрессорные Т-клетки. Генетически запрограммированы для супрессорной активности, отвечают преимущественно на продукты генов МНС класса I. Они связывают антиген и секретируют факторы, инактивирующие Т-хелперы;

3) Т-киллеры. Узнают антиген в комплексе с собственными МНС-молекулами класса I. Они секретируют цитотоксические лимфокины.

Основная функция В-лимфоцитов заключается в том, что в ответ на антиген они способны размножиться и дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

В-лимфоциты разделяют на две субпопуляции: V_1 и V_2 .

V_1 -лимфоциты проходят первичную дифференцировку в пейеровых бляшках, затем обнаруживаются на поверхности серозных полостей. В ходе гуморального иммунного ответа способны превращаться в плазмциты, которые синтезируют только IgM. Для их превращения не всегда нужны Т-хелперы.

V_2 -лимфоциты проходят дифференцировку в костном мозге, затем в красной пульпе селезенки и лимфоузлах. Их превращение в плазмциты идет с участием Т-хелперов. Такие плазмциты способны синтезировать все классы Ig человека.

В-клетки памяти — это долгоживущие В-лимфоциты, произошедшие из зрелых В-клеток в результате стимуляции антигеном при участии Т-лимфоцитов. При повторной стимуляции антигеном эти клетки активируются гораздо легче, чем исходные В-клетки. Они обеспечивают (при участии Т-клеток) быстрый синтез большого количества антител при повторном проникновении антигена в организм.

Макрофаги отличаются от лимфоцитов, но также играют важную роль в иммунном ответе. Они могут быть:

- 1) антигенообрабатывающими клетками при возникновении ответа;
- 2) фагоцитами в виде исполнительного звена.

3. Формы иммунного ответа

Иммунный ответ — это цепь последовательных сложных кооперативных процессов, идущих в иммунной системе в ответ на действие антигена в организме.

Различают:

- 1) первичный иммунный ответ (возникает при первой встрече с антигеном);
- 2) вторичный иммунный ответ (возникает при повторной встрече с антигеном).

Любой иммунный ответ состоит из двух фаз:

- 1) индуктивной; представление и распознавание антигена. Возникает сложная кооперация клеток с последующей пролиферацией и дифференцировкой;
- 2) продуктивной; обнаруживаются продукты иммунного ответа.

При первичном иммунном ответе индуктивная фаза может длиться неделю, при вторичном — до 3 дней за счет клеток памяти.

В иммунном ответе антигены, попавшие в организм, взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (макрофагами), которые экспрессируют антигенные детерминанты на поверхности клетки и доставляют информацию об антигене в периферические органы иммунной системы, где происходит стимуляция Т-хелперов.

Далее иммунный ответ возможен в виде по одного из трех вариантов:

- 1) клеточный иммунный ответ;
- 2) гуморальный иммунный ответ;
- 3) иммунологическая толерантность.

Клеточный иммунный ответ — это функция Т-лимфоцитов. Происходит образование эффекторных клеток — Т-киллеров, способных уничтожать клетки, имеющие антигенную структуру путем прямой цитотоксичности и путем синтеза лимфокинов, которые участвуют в процессах взаимодействия клеток (макрофагов, Т-клеток, В-клеток) при иммунном ответе. В регуляции иммунного ответа участвуют два подтипа Т-клеток: Т-хелперы усиливают иммунный ответ, Т-супрессоры оказывают противоположное влияние.

Гуморальный иммунитет — это функция В-клеток. Т-хелперы, получившие антигенную информацию, передают ее В-лимфоцитам. В-лимфоциты формируют клон антителопродуцирующих клеток. При этом происходит преобразование В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины (антитела), которые имеют специфическую активность против внедрившегося антигена.

Образующиеся антитела вступают во взаимодействие с антигеном с образованием комплекса АГ — АТ, который запускает в действие неспецифические механизмы защитной реакции. Эти комплексы активируют систему комплемента. Взаимодействие комплекса АГ — АТ с тучными клетками приводит к дегрануляции и выделению медиаторов воспаления — гистамина и серотонина.

При низкой дозе антигена развивается иммунологическая толерантность. При этом антиген распознается, но в результате этого не происходит ни продукции клеток, ни развития гуморального иммунного ответа.

Иммунный ответ характеризуется:

- 1) специфичностью (реактивность направлена только на определенный агент, который называется антигеном);
- 2) потенцированием (способностью производить усиленный ответ при постоянном поступлении в организм одного и того же антигена);
- 3) иммунологической памятью (способностью распознавать и производить усиленный ответ против того же самого антигена при повторном его попадании в организм, даже если первое и последующие попадания происходят через большие промежутки времени).

ЛЕКЦИЯ № 11. Антигены

1. Свойства и типы антигенов

Антигены — это высокомолекулярные соединения. При попадании в организм вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами.

Классификация антигенов.

1. По происхождению:

- 1) естественные (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, бактериальные экзо- и эндотоксины, антигены клеток тканей и крови);
- 2) искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);
- 3) синтетические (синтезированные полиаминокислоты, полипептиды).

2. По химической природе:

- 1) белки (гормоны, ферменты и др.);
- 2) углеводы (декстран);
- 3) нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК);
- 4) конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);
- 5) полипептиды (полимеры α -аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);
- 6) липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, но, соединившись с белками сыворотки крови, они приобретают антигенные свойства).

3. По генетическому отношению:

- 1) аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);
- 2) изоантигены (происходят от генетически идентичного донора);
- 3) аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);
- 4) ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

4. По характеру иммунного ответа:

- 1) тимусзависимые антигены (иммунный ответ зависит от активного участия Т-лимфоцитов);
- 2) тимуснезависимые антигены (запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов).

Выделяют также:

- 1) внешние антигены; попадают в организм извне. Это микроорганизмы, трансплантированные клетки и чужеродные частицы, которые могут попадать в организм алиментарным, ингаляционным или парентеральным путем;
- 2) внутренние антигены; возникают из поврежденных молекул организма, которые распознаются как чужие;
- 3) скрытые антигены — определенные антигены (например, нервная ткань, белки хрусталика и сперматозоиды); анатомически отделены от иммунной системы гистогематическими барьерами в процессе эмбриогенеза; толерантность к этим молекулам не возникает; их попадание в кровоток может привести к иммунному ответу.

Иммунологическая реактивность против измененных или скрытых собственных антигенов возникает при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Свойства антигенов:

- 1) антигенность — способность вызывать образование антител;
- 2) иммуногенность — способность создавать иммунитет;
- 3) специфичность — антигенные особенности, благодаря наличию которых антигены отличаются друг от друга.

Гаптены — низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунной реакции, но при связывании с высокомолекулярными молекулами приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны вызывать иммунный ответ после связывания с белками организма.

Антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию, называются аллергенами.

2. Антигены микроорганизмов

Инфекционные антигены — это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших.

Существуют следующие разновидности бактериальных антигенов:

- 1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);
- 2) видоспецифические (встречаются у различных представителей одного вида);
- 3) типоспецифические (определяют серологические варианты — серовары, антигеновары — внутри одного вида).

В зависимости от локализации в бактериальной клетке различают:

- 1) О — АГ — полисахарид; входит в состав клеточной стенки бактерий. Определяет антигенную специфичность липополисахарида клеточной стенки; по нему различают сероварианты бактерий одного вида. О — АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1—2 ч), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом);
- 2) липид А — гетеродимер; содержит глюкозамин и жирные кислоты. Он обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью;
- 3) Н — АГ; входит в состав бактериальных жгутиков, основа его — белок флагеллин. Термолабилен;
- 4) К — АГ — гетерогенная группа поверхностных, капсульных антигенов бактерий. Они находятся в капсуле и связаны с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки;
- 5) токсины, нуклеопротеины, рибосомы и ферменты бактерий.

Антигены вирусов:

- 1) суперкапсидные антигены — поверхностные оболочечные;
- 2) белковые и гликопротеидные антигены;
- 3) капсидные — оболочечные;
- 4) нуклеопротеидные (сердцевинные) антигены.

Все вирусные антигены Т-зависимые.

Протективные антигены — это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторного инфицирования данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных антигенов в организм:

- 1) через поврежденную и иногда неповрежденную кожу;
- 2) через слизистые оболочки носа, рта, ЖКТ, мочеполовых путей.

Гетероантигены — общие для представителей разных видов антигенные комплексы или общие антигенные детерминанты на различающихся по другим свойствам комплексах. За счет гетероантигенов могут возникать перекрестные иммунологические реакции.

У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению антигены. Эти явления называются антигенной мимикрией.

Суперантигены — это особая группа антигенов, которые в очень малых дозах вызывают поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины, некоторые вирусы (ротавирусы).

ЛЕКЦИЯ № 12. Антитела

1. Структура иммуноглобулинов

Антитела (иммуноглобулины) — это белки, которые синтезируются под влиянием антигена и специфически с ним реагируют.

Они состоят из полипептидных цепей. В молекуле иммуноглобулина различают четыре структуры:

- 1) первичную — это последовательность определенных аминокислот. Она строится из нуклеотидных триплетов, генетически детерминирована и определяет основные последующие структурные особенности;
- 2) вторичную (определяется конформацией полипептидных цепей);
- 3) третичную (определяет характер расположения отдельных участков цепи, создающих пространственную картину);
- 4) четвертичную. Из четырех полипептидных цепей возникает биологически активный комплекс. Цепи попарно имеют одинаковую структуру.

Большинство молекул иммуноглобулинов составлено из двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, соединенных дисульфидными связями. Легкие цепи состоят или из двух κ -цепей, или из двух λ -цепей. Тяжелые цепи могут быть одного из пяти классов (IgA, IgG, IgM, IgD и IgE).

Каждая цепь имеет два участка:

- 1) постоянный. Остается постоянным в последовательности аминокислот и антигенности в пределах данного класса иммуноглобулинов;
- 2) переменный. Характеризуется большой непостоянностью последовательности аминокислот; в этой части цепи происходит реакция соединения с антигеном.

Каждая молекула IgG состоит из двух соединенных цепей, концы которых формируют два антигенсвязывающих участка. На переменном участке каждой цепи имеются гиперперемен-

ные участки: три в легких цепях и четыре в тяжелых. Разновидности последовательности аминокислот в этих гипервариабельных участках определяют специфичность антитела. При определенных условиях эти гипервариабельные области могут также выступать в роли антигенов (идиотипов).

В молекуле иммуноглобулина меньше двух антигенсвязывающих центров быть не может, но один может быть завернут внутрь молекулы — это неполное антитело. Оно блокирует антиген, и тот не может связаться с полными антителами.

При энзиматическом расщеплении иммуноглобулинов образуются следующие фрагменты:

- 1) Fc-фрагмент содержит участки обеих постоянных частей; не обладает свойством антитела, но имеет сходство с компонентом;
- 2) Fab-фрагмент содержит легкую и часть тяжелой цепи с одним антигенсвязывающим участком; обладает свойством антитела;
- 3) F(ab)2-фрагмент состоит из двух связанных между собой Fab-фрагментов.

Другие классы иммуноглобулинов имеют такую же основную структуру. Исключение — IgM: является пентамером (состоит из пяти основных единиц, связанных в области Fc-концов), а IgA — димер.

2. Классы иммуноглобулинов и их свойства

Существует пять классов иммуноглобулинов у человека.

1. Иммуноглобулины G — это мономеры, включающие в себя четыре субкласса (IgG1; IgG2; IgG3; IgG4), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Антитела субклассов IgG1 и IgG4 специфически связываются через Fc-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), а благодаря Fc-фрагментам взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов, способствуя фагоцитозу возбудителя. IgG4 участвует в аллергических реакциях и неспособен фиксировать комплемент.

Свойства иммуноглобулинов G:

- 1) играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях;

- 2) проникают через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденных;
- 3) способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент, участвовать в реакции преципитации.

2. Иммуноглобулины М включают в себя два субкласса: IgM1 и IgM2.

Свойства иммуноглобулинов М:

- 1) не проникают через плаценту;
- 2) появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите;
- 3) способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент;
- 4) играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза;
- 5) образуются на ранних сроках инфекционного процесса;
- 6) отличаются высокой активностью в реакциях агглютинации, лизиса и связывания эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

3. Иммуноглобулины А — это секреторные иммуноглобулины, включающие в себя два субкласса: IgA1 и IgA2. В состав IgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов.

Свойства иммуноглобулинов А:

- 1) содержатся в молоке, молозиве, слюне, слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче;
- 2) участвуют в местном иммунитете;
- 3) препятствуют прикреплению бактерий к слизистой;
- 4) нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и комплемент.

4. Иммуноглобулины Е — это момеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало. К этому классу относится основная масса аллергических антител — реагинов. Уровень IgE значительно повышается у людей, страдающих аллергией и зараженных гельминтами. IgE связывается с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов.

Свойства иммуноглобулинов Е: при контакте с аллергеном образуются мостики, что сопровождается выделением БАВ, вызывающих аллергические реакции немедленного типа.

5. Иммуноглобулины D — это момеры. Функционируют в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена.

Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани.

Свойства иммуноглобулинов D:

- 1) участвуют в развитии местного иммунитета;
- 2) обладают противовирусной активностью;
- 3) активируют комплемент (в редких случаях);
- 4) участвуют в дифференцировке В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа;
- 5) участвуют в аутоиммунных процессах.

ЛЕКЦИЯ № 13. Иммунопатология

1. Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицитными состояниями называют нарушения иммунного статуса и способности к нормальному иммунному ответу на разные антигены. Эти нарушения обусловлены дефектами одного или нескольких звеньев иммунной системы.

Иммунодефицитные состояния делят на:

- 1) врожденные (связаны с генетическим блоком развития иммунной системы в онтогенезе, преддетерминированным нарушением процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток);
- 2) приобретенные (возникают вследствие нарушений иммунорегуляции, связанных с перенесенными инфекциями, травмами, лечебными воздействиями и др.).

По уровню дефекта иммунной системы выделяют:

- 1) преимущественные дефекты В-системы (синдромы гипогаммаглобулинемии или агаммаглобулинемии);
- 2) преимущественные дефекты Т-системы;
- 3) комбинированные дефекты Т- и В-систем.

Основные причины иммунодефицитных состояний:

- 1) инфекции, сопровождающиеся размножением возбудителя непосредственно в клетках иммунной системы (вирус СПИДа, инфекционного мононуклеоза). Инфицированные иммунокомпетентные клетки могут разрушаться под действием самого возбудителя, его компонентов или продуктов жизнедеятельности (токсинов, ферментов), а также вследствие специфической иммунной реакции организма, направленной против микробных агентов, включенных в клеточную мембрану;
- 2) нарушение процессов иммунорегуляции в ходе перенесенной инфекции. При этом нарушается соотношение регуляторных субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров;
- 3) врожденные или приобретенные метаболические и гормональные дефекты, встречающиеся при таких заболеваниях, как сахарный диабет, ожирение, уремия, истощение и др.;

- 4) иммунопролиферативные заболевания;
- 5) применение иммуносупрессирующих воздействий и препаратов.

Иммунодефицитные состояния приводят к возникновению оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, опухолей, аллергических и аутоиммунных процессов.

Для инфекционных заболеваний, возникших на фоне иммунодефицитных состояний, характерны:

- 1) рецидивирование острых инфекций;
- 2) затяжной, вялотекущий характер заболеваний;
- 3) выраженная склонность к генерализации инфекционного процесса;
- 4) высокий риск хронизации заболеваний с частыми последующими обострениями и неуклонно прогрессирующим характером течения патологического процесса;
- 5) раннее, быстрое присоединение условно-патогенной микрофлоры;
- 6) ведущая роль микст-инфекции в формировании воспалительного процесса;
- 7) необычные возбудители;
- 8) атипичные формы заболеваний;
- 9) тяжелое течение заболеваний;
- 10) оппортунистические инфекции;
- 11) резистентность к стандартной терапии.

2. Аллергические реакции. Особенности инфекционной аллергии

Аллергия — это состояние повышенной чувствительности организма к повторной сенсibilизации антигенами.

Аллергия возникает на повторное внедрение аллергена. Реакция идет через продолжительный иммунный ответ и проявляется через определенный латентный период.

Аллергены — это антигены, на которые в организме возникает аллергическая реакция. Аллергены могут иметь различное происхождение:

- 1) бытовыми;
- 2) лекарственными;
- 3) животного происхождения;

- 4) растительными;
- 5) пищевыми;
- 6) инфекционными.

Любая форма аллергии — это защитная реакция организма, но она может носить патологический характер, так как элиминация антигенов осуществляется за счет гибели собственных клеток и тканей организма.

В основе аллергии могут лежать гуморальный и клеточный иммунный ответ. По механизмам и клиническим проявлениям выделяют четыре типа аллергии.

1. Анафилактический. Образуются комплексы АГ — АТ, которые фиксируются на различных клетках-мишенях, тучных клетках, базофилах, сенсibiliзируя их к соответствующему аллергену. При повторном попадании аллергена в организм происходит выделение медиаторов аллергии, которые вызывают соответствующую клиническую картину.

2. Цитотоксический. При повторной сенсibiliзации антиген адсорбируется на мембране соответствующих клеток, поэтому выработанные антитела являются антителами и к тканевым антигенам. Образующийся комплекс АГ — АТ ведет к цитолизу — гибели собственных клеток.

3. Иммунокомплексный. При повторном введении антигена избыток комплекса АГ — АТ приводит к мощной активизации комплемента, он оказывает повреждающее действие на клетки тканей организма.

4. Клеточный. В его основе преобладает клеточный иммунный ответ. За развитие реакции ответственны Т-киллеры. Развивается гиперчувствительность замедленного типа. Лежит в основе инфекционной аллергии.

Инфекционный аллерген — слабый аллерген, состояние аллергии развивается только в его присутствии.

Инфекционная аллергия развивается:

- 1) при хронической форме дизентерии, гонорей, туберкулезе, в третичном периоде сифилиса; при этом образуются гуммы — опухолеподобные разрастания лимфоидной ткани;
- 2) при особо опасных инфекциях: чуме, сибирской язве, туляремии, бруцеллезе;
- 3) при глубоких микозах;
- 4) в период реконвалесценции при тифопаратифозных заболеваниях.

При ряде инфекций может быть использован аллергологический метод диагностики, который заключается в постановке аллергических проб:

- 1) при туберкулезе — проба Манту с туберкулином;
- 2) при хронической форме дизентерии — проба Цуверкалова с дизентерином;
- 3) при гонорее — проба с гоновакциной;
- 4) при бруцеллезе — проба Бюрне с бруцеллином;
- 5) при туляремии — проба с туляремином;
- 6) при сибирской язве — проба с антраксином.

Положительные аллергические пробы дают больные, бактерионосители и вакцинированные живой вакциной.

3. Аутоиммунные процессы

Аутоиммунные процессы — это такие состояния, при которых происходит выработка аутоантител (или накопление клонов sensibilized лимфоцитов к антигенам собственных тканей организма).

Когда аутоиммунные механизмы вызывают нарушение структуры и функций органов и тканей, говорят об аутоиммунной агрессии и аутоиммунных заболеваниях. Механизмы иммунного повреждения тканей аналогичны иммунным повреждениям, индуцированным экзоаллергенами — по типу гиперчувствительности замедленного и немедленного типов.

Существует несколько механизмов образования аутоантител. Одним из них является образование аутоантител против естественных, первичных антигенов иммунологически забарьерных тканей.

Выделяют три механизма индукции аутоиммунного ответа (аутосенсibilизации):

- 1) образование аутоантигенов;
- 2) возникновение или депрессия клонов Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы к детерминантам собственных тканей (отмена толерантности);
- 3) размножение в организме микроорганизмов, содержащих перекрестно реагирующие антигены.

Выработка аутоантител и активация аутологичных Т-лимфоцитов в норме не происходит благодаря врожденному состоянию естественной иммунологической толерантности к собственным

антигенам, которая формируется в период эмбриогенеза. При этом аутореактивные клоны иммунокомпетентных клеток в результате контакта с аутоантигенами элиминируются, блокируются или переходят в супрессивное состояние.

Аутоиммунный ответ может развиваться в результате иммунизации собственными антигенами организма, к которым не выработалась толерантность (или она утрачена). В результате иммунная система при контакте с аутоантигенами реагирует с ними как с чужеродными.

Утрата естественной иммунологической толерантности к определенным антигенам может быть следствием:

- 1) антигенной стимуляции модифицированными или перекрестно реагирующими антигенами;
- 2) нарушения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Аутоиммунизация возможна под действием перекрестно реагирующих антигенов, которые обнаружены у многих бактерий и вирусов. При попадании в организм они распознаются соответствующими клонами Т-хелперов, которые активируют В-лимфоциты к иммунному ответу. Следствием этого может явиться аутоагрессия.

При инфекциях и некоторых деструктивных процессах в клетках организма могут обнажаться (десквамироваться) ранее скрытые антигенные детерминанты, против которых начинается аутоиммунный процесс.

Аутоиммунные процессы могут возникать при первичных изменениях в иммунной системе — при лимфопролиферативных заболеваниях (лейкозах). При этом происходит репродукция «запещенного» клона лимфоцитов.

ЛЕКЦИЯ № 14. Прикладная иммунология

1. Иммунодиагностика

Иммунодиагностика — это использование реакций иммунитета для диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Реакции иммунитета — это взаимодействие антигена с продуктами иммунного ответа. В любой реакции иммунитета выделяют две фазы:

- 1) специфическую — обусловлена взаимодействием антигена с антителом и образованием комплекса АГ — АТ;
- 2) неспецифическую.

Все реакции иммунитета делятся на:

- 1) простые; участвуют два компонента (антиген и антитело);
- 2) сложные; участвуют три компонента и более (антиген, антитело, комплемент и т. д.).

Выделяют также:

- 1) прямые; результат учитывается визуально без специальных индикаторных систем;
- 2) непрямые; для учета требуются специальные системы индикации.

Для иммунодиагностики используются следующие реакции иммунитета.

1. Реакция агглютинации — это склеивание и осаждение корпускулярного антигена под действием антитела в присутствии электролита.

Различают следующие модификации реакции агглютинации:

- 1) реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА);
- 2) латекс-агглютинацию;
- 3) ко-агглютинацию;
- 4) антиглобулиновый тест (реакция Кумбса).

Самая распространенная реакция — РПГА. В ней один из компонентов (антиген или антитело) адсорбирован на эритроцитах, которые при образовании комплекса АТ — АГ склеиваются и вы-

падают в осадок. В латекс-агглютинации в качестве сорбента используют частицы латекса, а в ко-агглютинации — клетки золотистых стафилококков. Реакция Кумбса используется для выявления неполных антител.

2. Реакция преципитации — это осаждение антигена из раствора под действием антитела преципитирующей сыворотки в присутствии электролита. В реакции участвует растворимый антиген.

3. Реакция связывания комплемента (РСК) — сложная, многокомпонентная непрямая реакция иммунитета. Включает в себя две системы:

- 1) исследуемую, состоящую из антигена и антитела (один из них неизвестен), в которую вносится также комплемент;
- 2) индикаторную, состоящую из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к ним.

Если в исследуемой системе антиген и антитело соответствуют друг другу, то они образуют комплекс, связывающий комплемент. В этом случае в индикаторной системе не произойдет изменений. Если же в исследуемой системе антиген и антитело не соответствуют друг другу, то комплекс АГ — АТ не образуется, комплемент остается свободным. Он связывается комплексом АГ — АТ индикаторной системы и тем самым обуславливает гемолиз эритроцитов.

4. Реакции с участием меченых антигенов или антител:

- 1) радиоиммунный анализ (РИА); основан на использовании меченных радиоактивным йодом или водородом антител. Образующийся комплекс АГ — АТ с радиоактивной меткой обнаруживается с помощью радиометров;
- 2) реакция иммунофлюоресценции; основана на том, что антитела иммунной сыворотки метят флюорохромами. Комплекс АГ — АТ обнаруживают при флюоресцентной микроскопии;
- 3) иммуноферментный анализ (ИФА); компонент реакции метят ферментом, который при положительном результате включается в комплекс АГ — АТ. При добавлении соответствующего субстрата происходит изменение окраски.

5. Реакция токсиннейтрализации (для определения типа токсина возбудителя). Смесь токсина и антитоксической сыворотки вводят белым мышам, и, если они соответствуют друг другу, т. е. нейтрализуются, мыши не погибают.

2. Иммунопрофилактика

Иммунопрофилактика — это использование иммунологических закономерностей для создания искусственного приобретенного иммунитета (активного или пассивного).

Для иммунопрофилактики используют:

- 1) антительные препараты (вакцины, анатоксины), при введении которых у человека формируется искусственный активный иммунитет;
- 2) антительные препараты (иммунные сыворотки), с помощью которых создается искусственный пассивный иммунитет.

Вакцинами называют антигенные препараты, полученные из возбудителей или их структурных аналогов, которые используют для создания искусственного активного приобретенного иммунитета.

По способу приготовления различают:

- 1) живые вакцины. Готовятся из авирулентных штаммов возбудителя. По сути дела, они воспроизводят в организме человека легко протекающую инфекцию, но не инфекционную болезнь, в ходе которой формируются и активируются те же механизмы защиты, что и при развитии инфекционного иммунитета. Они создают напряженный и длительный иммунитет;
- 2) убитые вакцины. Их готовят из микроорганизмов, инактивированных прогреванием, УФ-лучами, химическими веществами, в условиях, исключающих денатурацию антигенов;
- 3) химические вакцины. Содержат химически чистые антигены возбудителей. Обладают слабой иммуногенностью;
- 4) генно-инженерные вакцины. Разрабатываются в вирусологии, при этом создаются гибридные вакцинные штаммы. В геном известного вакцинного штамма вводятся гены, отвечающие за его главные антигенные маркеры;
- 5) комбинированные вакцины. Представляют собой препараты, состоящие из микробного антигенного компонента и синтетических полиионов — мощных стимуляторов иммунного ответа;
- 6) ассоциированные вакцины. Представляют собой комплекс убитой вакцины и анатоксина.

Анатоксины — это антигенные препараты, полученные из экзотоксинов при их стерилизационной обработке. При этом анатоксин лишен токсичности исходного экзотоксина, но сохраняет его

антигенные свойства. При введении анатоксинов формируется анитоксический иммунитет, так как они индуцируют синтез анитоксических антител — анитоксинов.

Пассивная иммунопрофилактика проводится как экстренная профилактика контактными лицами, когда необходимо быстро создать пассивный искусственный иммунитет. Проводится готовыми анительными препаратами — антимикробными и анитоксическими иммунными сыворотками.

Антибактериальные сыворотки одержат анитела к целлюлярным антигенам бактерий. Анитоксические сыворотки содержат анитела к экзотоксинам белков. Их получают путем иммунизации лошадей анитоксинами. В организм человека эти сыворотки вводят дробно по методу Безредка во избежание анафилактического шока.

Единица действия анитоксической сыворотки — 1 МЕ.

1 МЕ — это минимальное количество анитоксической сыворотки, которое способно нейтрализовать 100 летальных доз соответствующего экзотоксина.

3. Иммунотерапия

Иммунотерапия — это использование иммунологических закономерностей для лечения больных. Цель иммунотерапии — повышение специальных механизмов защиты в отношении микробных агентов.

Иммунотерапия может быть использована при хронических вялотекущих заболеваниях. При этом вводят антигенные препараты для стимуляции защитных свойств организма — лечебные вакцины (всегда убитые).

Для иммунотерапии хронических форм инфекций используют аутовакцины. Их готовят непосредственно из выделенных от данного больного возбудителей. Это убитые вакцины. Аутовакцины имеют преимущество: индуцируют в макроорганизме иммунный ответ на антигены конкретного возбудителя, учитывая его штаммовые особенности.

При лечении острых тяжелых генерализованных форм инфекционных заболеваний возникает необходимость экстренного создания пассивного искусственного приобретенного иммунитета. Для этих целей используют анительные препараты — анитоксические и антибактериальные иммунные сыворотки, иммуноглобулины, плазму.

Введение антитоксических сывороток эффективно только до адсорбции токсина клетками организма, поэтому лечение ими должно быть начато как можно раньше.

Препараты иммуноглобулинов получают из нормальной или иммунной сыворотки и плазмы крови человека.

Иммункоррекция — современное направление в терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний. Для этого используют:

- 1) иммуносупрессоры (подавляют иммунитет);
- 2) иммуностимуляторы (стимулируют иммунитет);
- 3) иммуномодуляторы (могут оказывать разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния).

Эти препараты могут быть:

- 1) экзогенного происхождения;
- 2) эндогенного происхождения;
- 3) синтетическими.

Препараты экзогенного (микробного) происхождения чаще всего используют при хронических инфекциях, длительном незаживании ран. Они стимулируют иммунную систему. Их получают из компонентов бактерий — липополисахаридов и пептидогликанов клеточной стенки. Препараты: пирогенал, рибомуним, нуклеинат натрия.

Препараты экзогенного происхождения представляют собой иммунорегуляторные пептиды. Могут быть:

- 1) тимусового происхождения (Т-активин, тималин); используются при поражениях тимуса и Т-системы, аллергических состояниях;
- 2) костномозгового происхождения (миелопептиды); используются при поражениях В-системы.

Для лечения вирусных инфекций, опухолевых процессов, лейкопений используют интерферон.

Синтетические препараты представляют собой функциональные аналоги препаратов эндогенного (ликопид) и экзогенного происхождения (тимоген), иммуномодуляторов (макадин, левомизол).

ЛЕКЦИЯ № 15. Возбудители кишечных инфекций — семейство энтеробактерий

1. Характеристика семейства энтеробактерий

Семейство *Enterobacteriaceae* включает в себя многочисленных представителей, имеющих общее местообитание — кишечник.

Энтеробактерии делят на:

- 1) патогенные (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии, иерсинии и др.);
- 2) условно-патогенные (37 родов).

Все патогенные энтеробактерии могут вызывать у человека острые кишечные инфекции, условно-патогенные — гнойно-воспалительные заболевания и пищевые токсикоинфекции.

Энтеробактерии — грамотрицательные палочки средней величины с закругленными концами, располагающиеся беспорядочно. Одни из них подвижны за счет жгутиков, другие неподвижны. Являются факультативными анаэробами.

Они нетребовательны к питательным средам. На мясопептонном агаре образуют однотипные колонии. Средней величины, круглые, гладкие, выпуклые, блестящие, бесцветные. В мясопептонном бульоне растут, давая равномерное помутнение.

Биохимические тесты общие для всего семейства. На основании этих тестов семейство энтеробактерий дифференцируют от других, сходных по морфологии.

Все энтеробактерии:

- 1) ферментируют глюкозу до кислоты или до кислоты и газа;
- 2) редуцируют нитраты в нитриты;
- 3) каталаза +, оксидаза -, OF-тест ++.

Антигены энтеробактерий состоят из:

- 1) O-антигена, который локализуется в клеточной стенке. По химической природе это глицидолипидный комплекс;
- 2) K-антигена (это поверхностный, капсульный антиген);
- 3) H-антигена (термолабильного, жгутикового); его имеют подвижные энтеробактерии;
- 4) пилифимбриального антигена; он есть у бактерий, имеющих ворсинки, пили, фимбрии.

Классификация энтеробактерий

Классификация энтеробактерий основана на их биохимических свойствах. Согласно классификации Берджи семейство энтеробактерий делится на 40 родов, роды — на виды. В ряде случаев возможна внутривидовая дифференциация на:

- 1) ферментовары;
- 2) серогруппы и серовары;
- 3) фаговары;
- 4) колециновары.

Эта дифференциация необходима для эпидемиологического анализа, т. е. для установления источника и путей распространения инфекции.

Кишечная инфекция — результат взаимодействия возбудителя с соответствующими структурами макроорганизма при необходимых условиях внешней среды. Этот процесс состоит из нескольких фаз:

- 1) адгезии;
- 2) инвазии;
- 3) колонизации;
- 4) продукции экзо- и энтеротоксинов.

Адгезия — обязательное условие возникновения любого инфекционного процесса. Разные энтеробактерии обладают тропизмом только к определенным эпителиальным клеткам, поэтому прикрепляются только на определенном уровне ЖКТ. Адгезия идет в два этапа:

- 1) неспецифическая адгезия (приближение);
- 2) специфическая адгезия (в результате лиганд-специфического взаимодействия соответствующих структур энтеробактерий (ворсинок, фимбрий) и рецепторов плазмолеммы эпителиальных клеток).

Инвазия — проникновение бактерий в эпителиальные клетки с размножением или без него.

Инвазия, колонизация и продукция токсинов в разной степени выражены у разных энтеробактерий, поэтому патогенез и клиника кишечных инфекций существенно различаются.

2. Эшерихии

Род *Escherichia* включает в себя семь видов. Наибольшее значение имеет вид *E. coli*, которые по патогенности делят на:

- 1) патогенные (диарейные);
- 2) условно-патогенные (входят в состав нормальной микрофлоры кишечника).

Они подвижны, капсул не образуют.

Биохимические свойства:

- 1) ферментируют глюкозу с образованием кислоты и газа;
- 2) ферментируют лактат.

Антигенное строение:

- 1) по О-антигену делятся на серогруппы (более 160);
- 2) большинство имеют К-АГ и Н-АГ.

Заболевания, вызываемые эшерихиями, делят на две группы:

- 1) эндогенные колиинфекции; вызываются собственной кишечной палочкой, которая при снижении иммунологической реактивности вызывает гнойно-воспалительные заболевания;
- 2) экзогенные колиинфекции — эшерихиозы. Это типичные кишечные инфекции, вызываются только патогенными *E. coli*, попавшими в организм извне. Основным источником — человек.

Патогенные *E. coli* делят на четыре основных класса.

1. ЕТЕС — энтеротоксигенные эшерихии коли. Обладают тропизмом к эпителию тонкого кишечника. Попав в организм, они прикрепляются к рецепторам мембран энтероцитов. У них есть СФ-фактор колонизации, за счет которого они заселяют эпителиальные клетки тонкого кишечника. Внутрь клеток они не проникают, и воспаление не развивается.

Они продуцируют экзотоксин, синтез которого кодируется плазмидой. Этот токсин состоит из:

- 1) ЛТ-термолабильной фракции;
- 2) СТ-термостабильной фракции.

Токсин обладает цитотоническим действием. В результате его воздействия нарушается процесс энтеросорбции, что ведет к развитию диарейного синдрома. Клинически заболевание протекает как легкая форма холеры.

2. ЕИЕС — энтероинвазивные эшерихии коли. Обладают тропизмом к эпителиальным клеткам толстого кишечника. Факторами их вирулентности являются наличие на поверхности клеточной стенки белков наружной мембраны, способность к инвазии и внутриклеточному размножению. Размножение бактерий приводит к гибели клетки. На месте погибших клеток образуются язвы и эрозия, окруженные воспалением.

3. ЕРЕС — энтеропатогенные эшерихии коли. Вызывают энтероколиты у детей до года. Поражается эпителий тонкого кишечника. Фактор вирулентности — способность к ограниченной инвазии.

4. ЕНЕС — энтерогеморрагические эшерихии коли. Обладают тропизмом к эпителиальным клеткам толстого кишечника. Фактор вирулентности — продукция двух типов шигоподобных токсинов (SLT). Вызывают гемоколит.

Основной метод диагностики — бактериологическое исследование.

Необходимо определить:

- 1) принадлежность выделенной культуры *E. coli* к патогенной серогруппе (реакции агглютинации и преципитации);
- 2) наличие токсина (с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)), если выделенная структура принадлежит к серогруппе ЕТЕС;
- 3) наличие белков наружной мембраны (ИФА), если выделенная структура принадлежит к серогруппе ЕІЕС;
- 4) особое белковое вещество, общее для всей группы (ИФА), — у группы ЕРЕС;
- 5) наличие SLT (ИФА) — у ЕНЕС.

Специфической профилактики нет.

Лечение: антибиотики.

3. Шигеллы

Относятся к роду *Shigella*.

Являются возбудителями дизентерии. Морфология такая же, как и у других представителей семейства энтеробактерий. Неподвижны, капсул не образуют.

Хорошо растут на простых питательных средах. На среде Эндо образуют бесцветные колонии.

Род включает в себя четыре вида, различающихся по биохимическим свойствам (способности ферментировать маннит и лактозу) и антигенному строению:

- 1) *Sh. dysenteriae*; не ферментируют лактозу и маннит; по антигенным свойствам внутри вида делятся на 12 сероваров; один из них — шигелла Григорьева—Шига — самый патогенный;
- 2) *Sh. flexneri*; ферментирует только маннит; по антигенным свойствам делится на 6 сероваров, которые делятся на подсеровары;
- 3) *Sh. boydii*; ферментирует только маннит; по антигенному строению делится на 18 сероваров;

4) *Sh. sonnei*; ферментирует только лактозу; в антигенном отношении вид однороден, внутри вида выделяют ферментовары, фаговары, колециновары.

Шигеллы, минуя желудок и тонкий кишечник, попадают в толстый кишечник. Прикрепляются к рецепторам мембран колоноцитов и проникают внутрь с помощью белка наружной мембраны. Гибель клеток приводит к образованию эрозий и язв, окруженных перифокальным воспалением.

Факторы патогенности:

- 1) белки наружной мембраны (обеспечивают способность к инвазии и внутриклеточному размножению);
- 2) контактный гемолизин (способствует лизису мембран вакуолей клетки);
- 3) экзотоксин (обладает энтеротропным, цито- и нейротоксическим действием);
- 4) эндотоксин (оказывает на организм общетоксическое действие и предохраняет попавшие в организм шигеллы от действия защитных сил макроорганизма).

Различают три клинические формы дизентерии, которые отличаются по возбудителям, эпидемиологии и частично по клинике:

- 1) дизентерия Григорьева—Шига. Возбудитель — *Sh. dysenteriae*, серовар — шигелла Григорьева—Шига. Пути передачи — алиментарный, контактно-бытовой. Особенности клиники: протекает тяжело, характерен кровавый понос с кровью, симптомы поражения ЦНС, может быть бактериемия;
- 2) дизентерия Флекснера. Возбудители — *Sh. flexneri* и *Sh. boydii*. Путь передачи водный. Особенности клиники: протекает как типичная дизентерия различной степени тяжести;
- 3) дизентерия *Sonnei*. Путь передачи пищевой. Особенности клиники: могут быть симптомы пищевой токсикоинфекции, рвота.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование;
- 2) иммуноиндикация (ИФА);
- 3) серодиагностика (имеет ретроспективное значение).

Специфическая профилактика: дизентерийный бактериофаг (применяется в очагах инфекции).

Этиотропная терапия: в среднетяжелой и тяжелой степени заболевания назначаются антибиотики (те, которые выводятся кишечником) с учетом чувствительности возбудителя.

4. Сальмонеллы

Род *Salmonella* включает в себя более 2500 сероваров.

Морфология сходна с другими представителями семейства. Бактерии подвижны, спор и капсул не образуют.

Хорошо растут на простых питательных средах. Образуют небольшие прозрачные колонии.

Биохимические свойства:

- 1) ферментируют углеводы до кислоты и газа;
- 2) лактозу не разлагают;
- 3) дезаминируют и декарбоксилируют некоторые аминокислоты.

По биохимическим различиям род делится на шесть групп.

Антигенная структура:

- 1) О-антиген. По его строению сальмонеллы делятся на 65 серогрупп;
- 2) Н-антиген. По его строению внутри серогруппы сальмонеллы делятся на серовары.

У человека сальмонеллы могут вызывать две группы заболеваний:

- 1) антропонозные — брюшной тиф и паратиф А и В; возбудители: *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*;
- 2) зооантропонозные — сальмонеллезы; возбудители: *S. typhimurium*, *S. haifa*, *S. anatum*, *S. panama*, *S. infantis*.

Брюшной тиф и паратиф А и В объединены в одну группу — тифопаратифозные заболевания — из-за общего возбудителя, клиники, патогенеза. Источник инфекции — больной (или бактерионоситель).

Заболевание включает в себя пять фаз.

1. Фаза внедрения возбудителя в организм, прикрепления его к рецепторам мембран эритроцитов и проникновения внутрь клетки (соответствует инкубационному периоду болезни).

2. Фаза первичной локализации: сальмонеллы проникают в лимфатический аппарат тонкого кишечника, сенсибилизируют его, размножаются в макрофагах; это сопровождается гибелью микроорганизмов и выделением эндотоксина, который попадает в кровь и вызывает эндотоксинемию (соответствует продромальному периоду).

3. Фаза бактериемии: возбудитель прорывает лимфатический барьер и попадает в кровь, распространяясь по всем паренхиматозным органам (начало болезни).

4. Фаза вторичной локализации: в паренхиматозных органах возникают брюшнотифозные гранулемы (разгар болезни).

5. Фаза выделительно-аллергическая: повторный контакт возбудителя с первичносенсibilизированным лимфатическим аппаратом тонкого кишечника; образуются язвы на слизистой оболочке.

Исход болезни может быть различным:

- 1) выздоровление;
- 2) формирование носительства;
- 3) летальный.

Диагностика тифопаратифозных заболеваний:

- 1) в фазу бактериемии — кровь на гемокультуру (РПГА), если есть сыпь — соскоб с розеол;
- 2) в фазу реконвалесценции — бактериологическое исследование фекалий, мочи, желчи;
- 3) для выявления носительства — серологическое исследование.

Этиотропная терапия: антибиотики с учетом чувствительности возбудителя.

Специфическая профилактика: убитая брюшнотифозная вакцина.

Вторая группа заболеваний — сальмонеллезы — характеризуется многообразием клинических проявлений. Источники инфекции — больные животные, инфицированные продукты питания. Путь заражения алиментарный. Чаще всего сальмонеллез протекает как пищевая токсикоинфекция. При этом сальмонеллы поражают энтероциты тонкого кишечника и фиксируются в его лимфатическом аппарате. При прорыве лимфатического барьера развивается бактериемия, происходит разнос возбудителя по различным органам, регистрируются внекишечные формы сальмонеллеза.

5. Иерсинии

Род *Yersinia* содержит семь видов, из которых патогенными для человека являются *Y. pestis* (возбудитель чумы), *Y. pseudotuberculosis* (возбудитель псевдотуберкулеза), *Y. enterocolitica* — возбудитель острых кишечных инфекций, кишечного иерсиниоза.

Y. enterocolitica — это грамотрицательные подвижные палочки, не образующие спор и капсул. Культивируются на простых питательных средах при температуре 20—26 °С.

Биохимические свойства:

- 1) ферментируют сорбозу, инозит с образованием кислоты;
- 2) образуют уреазу.

По специфичности O-антигены делятся на 30 сероваров. Чаще всего заболевание вызывают серовары O3 и O9.

Иерсинии устойчивы и способны к размножению во внешней среде, выдерживают низкие температуры. Способны размножаться в молоке, овощах, фруктах, мороженом при низкой температуре. В открытых водоемах они выживают и размножаются.

Иерсиниозы — зооантропонозные заболевания. Резервуар — различные грызуны, которые выделяют бактерии с фекалиями и мочой. Путь заражения алиментарный. Заболевания регистрируются в виде вспышек или спорадических случаев.

Y. enterocolitica — факультативные внутриклеточные паразиты. Патогенность иерсиний связана с инвазивными свойствами и действием цитокинов, вирулентные штаммы обладают устойчивостью к фагоцитозу и бактерицидному действию сыворотки. Эти свойства кодируют гены плазмид. Маркерами вирулентности являются кальцийзависимость и аутоагглютинация.

Заражение может реализоваться по-разному: от бессимптомного носительства и легких форм до тяжелых и генерализованных, септических (чаще у пожилых, страдающих хроническими заболеваниями).

В патогенезе различают четыре фазы.

1. Внедрение. Иерсинии обладают тропизмом к эпителиальным клеткам тонкого кишечника, проникают в лимфатический аппарат.

2. Энтеральная. Размножение сопровождается гибелью микроорганизмов, выделением эндотоксина. Клинически выражается явлениями энтероколита и лимфаденита. На этой стадии процесс может заканчиваться, тогда развивается типичная кишечная инфекция. Если происходит прорыв лимфатического барьера, то следует третья фаза.

3. Бактериемия: развиваются сепсис и скарлатиноподобная лихорадка.

4. Вторичноочаговые и аллергические проявления. Регистрируются гепатиты, артриты, крапивница. Могут быть поражения любых органов.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование; материал — испражнения, кровь, моча; посев на среду Серова; посевы подвергаются холодному обогащению неделю;
- 2) серологическое исследование (РПГА);
- 3) иммуноиндикация.

Специфическая профилактика не проводится.

Этиотропная терапия:

- 1) антибиотики;
- 2) сульфаниламиды.

ЛЕКЦИЯ № 16. Пищевые токсикоинфекции. Пищевые токсикозы

1. Общая характеристика и возбудители ПТИ

Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) — обширная группа острых кишечных инфекций, развивающихся после употребления в пищу продуктов, инфицированных возбудителями и их токсинами.

Клинически эти болезни характеризуются внезапным началом, сочетанием синдромов интоксикации, гастроэнтерита и частым развитием обезвоживания.

Пищевые токсикоинфекции могут вызываться:

- 1) сальмонеллами;
- 2) шигеллами;
- 3) условно-патогенными микроорганизмами (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, энтерококками);
- 4) энтеротоксическими штаммами стафилококка (*St. aureus*, *St. albus*);
- 5) стрептококками (бета-гемолитическими стрептококками группы А);
- 6) споровыми анаэробами (*Clostridium perfringens*);
- 7) споровыми аэробами (*Bac. cereus*);
- 8) галофильными вибрионами (*Vibrio parahaemolyticus*) и др.

Чаще всего они вызываются сальмонеллами и условно-патогенными возбудителями, широко распространенными в окружающей среде. Большинство из них обитает в кишечнике здоровых людей в виде сапрофитов. Для развития заболевания требуется ряд способствующих факторов:

- 1) достаточная доза возбудителя;
- 2) соответствующие вирулентность и токсигенность;
- 3) сниженная сопротивляемость макроорганизма;
- 4) наличие сопутствующих заболеваний и др.

Возбудители ПТИ способны продуцировать токсины как в пищевых продуктах, так и в организме человека. При разрушении

возбудителей в желудочно-кишечном тракте образуются дополнительные порции различного рода токсичных веществ. На массивное попадание в желудочно-кишечный тракт человека возбудителей и токсичных продуктов организм отвечает стереотипной реакцией.

Действие комплекса токсинов обуславливает местные изменения в желудочно-кишечном тракте (воспалительный процесс, извращение моторики), общетоксический синдром (головную боль, гипертермию, нарушение деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем и др.).

В целом для этой группы болезней характерны короткий инкубационный период, острое начало и бурное развитие, сочетание признаков поражения желудочно-кишечного тракта и выраженной интоксикации.

Существуют некоторые особенности клинической картины, зависящие от вида возбудителя:

- 1) сальмонеллезные ПТИ характеризуются тяжелым течением, возможны эпидемические вспышки;
- 2) при стафилококковой этиологии болезнь развивается наиболее остро после очень короткого инкубационного периода (30—60 мин); начинается с появления тошноты, рвоты, наблюдается сильная режущая боль в животе, напоминающая желудочные колики;
- 3) при клостридиальной этиологии ПТИ развивается быстро, начавшись появлением интенсивных, колющего характера болей в животе, сопровождается тошнотой, рвотой и жидким кровянистым стулом при нормальной температуре тела;
- 4) для ПТИ протейной этиологии характерен резкий зловонный запах каловых масс.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование выделений больных, пищевых продуктов;
- 2) серодиагностика.

2. Ботулизм

Возбудитель ботулизма относится к роду *Clostridium*, вид *Cl. botulinum*. Является возбудителем пищевых токсикозов.

Пищевые токсикозы — это заболевания, возникающие при употреблении пищи, содержащей экзотоксины возбудителя, при

этом сам возбудитель не играет решающей роли в развитии заболевания.

Cl. botulinum — это грамположительные крупные палочки. Образуют субтерминально расположенные споры. Капсулы не имеют. Строгие анаэробы.

Размножаются на глюкозно-кровяном агаре, образуя неправильной формы колонии с отростками или ровными краями, зоной гемолиза вокруг колоний. При росте в столбике агара напоминают комочки ваты или чечевицу. В жидких средах образуется равномерное помутнение, а затем на дно пробирки выпадает компактный осадок.

Естественной средой обитания клостридий ботулизма является кишечник рыб, животных, микроорганизмы с испражнениями попадают в почву. Способны длительное время сохраняться и размножаться во внешней среде в виде споровых форм. Вегетативные формы малоустойчивы во внешней среде.

Ферментативная активность непостоянна и для идентификации не используется.

По антигенной структуре продуцируемых токсинов различают серовары А, В, С₁, D, E, F, Q. Антигенная специфичность самих бактерий не определяется.

Клостридии ботулизма продуцируют самый мощный из экзотоксинов — ботулинический. Ботулинический токсин накапливается в пищевом продукте, размножаясь в нем. Такими продуктами обычно являются консервы домашнего приготовления, сырокопченые колбасы и др.

Токсин обладает нейротропным действием. При развитии заболевания всегда возникает токсинемия, поражается продолговатый мозг и ядра черепно-мозговых нервов. Токсин устойчив к действию пищеварительных ферментов, он быстро всасывается из верхних отделов пищеварительного тракта в кровь и попадает на нервно-мышечные синапсы.

Ботулинический токсин связывается с мембраной синаптосома, проникает в нервную клетку путем эндоцитоза.

Механизм действия токсина состоит в ингибировании кальцийзависимого освобождения ацетилхолина, блокаде функциональной активности нейрона. В первую очередь поражаются бульбарные нервные центры. Появляются общая интоксикация, признаки поражения органа зрения — двоение в глазах, расстройство акко-

модации, расширение зрачков, поражение глазодвигательных мышц. Вместе с тем затрудняется глотание, появляются афония, головная боль, головокружение, рвота.

Заболевание отличается высокой летальностью.

Диагностика:

- 1) заражение лабораторных мышей; материал — рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, кровь;
- 2) обнаружение токсина в реакции токсинейтрализации;
- 3) серодиагностика.

Лечение: антитоксическая противоботулиническая сыворотка.

ЛЕКЦИЯ № 17. Возбудители зооантропонозных инфекций

1. Чума

Возбудитель чумы относится к роду *Yersinia*, вид *Y. pestis*.

Это грамотрицательные полиморфные мелкие палочки с закругленными концами. Они неподвижны. Спор не образуют. В организме больного и при размножении на питательных средах образуют капсулу. В окрашенных метиленовым синим мазках выявляется биполярность.

Являются факультативными анаэробами. Размножаются на простых питательных средах, но лучше при добавлении гемолизированной крови. Оптимальная температура для культивирования — 28 °С.

Иерсинии чумы хорошо переносят низкие температуры, могут длительно сохранять жизнеспособность в окружающей среде и в организме человека и животных.

Чувствительны к УФ-облучению, высушиванию, действию высоких температур.

Биохимическая активность: расщепляют углеводы с образованием кислоты, слабая протеолитическая активность — желатин не разжижают, молоко не свертывают.

Антигены палочки чумы:

- 1) О-антиген (соматический, локализуется в клеточной стенке);
- 2) F-антиген (поверхностный белковый термостабильный антиген);
- 3) V- и W-антигены (обладают антифагоцитарной активностью).

Факторы патогенности:

- 1) наличие антигенов, обладающих антифагоцитарной активностью;
- 2) образование пестицинов;
- 3) способность ассимилировать гемин и синтезировать пурины;
- 4) способность продуцировать токсин («мышинный яд» — блокирует действие ряда метаболитов и гормонов).

Основными хозяевами иерсиний чумы в природе являются грызуны (суслики, тарбаганы и др.). Заражение человека происходит трансмиссивным (переносчики — блохи), контактным и алиментарным путями. Больные легочной формой чумы заражают окружающих аэрогенным путем.

Клинические проявления чумы зависят от входных ворот инфекции. Различают следующие формы заболевания:

- 1) кожно-бубонную;
- 2) первично-легочную;
- 3) вторично-легочную;
- 4) первично-септическую;
- 5) вторично-септическую.

Основное место размножения возбудителя — лимфатические узлы. Недостаточная барьерная функция лимфоузлов приводит к развитию первично-септической формы чумы.

Вторично-септическая форма развивается на фоне бубонной или легочной форм.

После перенесенного заболевания остается прочный продолжительный иммунитет.

Чума — особо опасная инфекция. Работа с материалами, содержащими возбудитель болезни, проводится в специальных лабораториях, подготовленным персоналом, при соблюдении установленных мер безопасности.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование. Материалы — гной из бубонов, отделяемое язвы, мокрота. Посевы подвергаются холодовому обогащению;
- 2) серодиагностика — РПГА;
- 3) реакции иммуноиндикации.

Лечение: проводится антибиотикотерапия стрептомицином, противочумным иммуноглобулином.

Специфическая профилактика: живая или химическая чумная вакцина; создается стойкий иммунитет на 6 месяцев.

2. Сибирская язва

Возбудитель относится к роду *Bacillus*, вид *B. anthracis*.

Это грамположительные крупные неподвижные палочки. Вне организма в присутствии кислорода образуют споры, располагающиеся центрально. Споровые формы отличаются особенной стой-

костью во внешней среде. В организме и на питательных средах образуют капсулу. В мазках располагаются цепочками.

Возбудитель является аэробом или факультативным анаэробом. Хорошо размножается на простых питательных средах. На поверхности агара образует шероховатые колонии с неровными краями. Рост в бульоне характеризуется появлением белых хлопьев, оседающих на дно пробирки.

На питательном агаре с пенициллином наблюдается превращение бактерий в протопласты в виде отдельных шаров, расположенных цепью, — феномен «жемчужного ожерелья».

Биохимически высокоактивны:

- 1) разжижают желатин;
- 2) расщепляют углеводы;
- 3) восстанавливают нитраты;
- 4) гидролизуют крахмал, казеин.

Антигены сибиреязвенных бацилл:

- 1) видовой капсульный антиген белковой природы;
- 2) групповой соматический антиген полисахаридной природы; локализован в клеточной стенке, термостабильный.

Факторы патогенности.

1. Токсин, состоящий из трех компонентов:

- 1) отечного фактора, вызывающего дермонекротическую реакцию;
- 2) летального токсина, вызывающего отек легких и тяжелую гипоксию;
- 3) протективного антигена.

2. Капсула; обладает антифагоцитарной активностью; бескапсульные культуры невирулентны.

В естественных условиях сибирской язвой болеют животные: крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, олени, верблюды. Патологический процесс развивается в кишечнике.

Человек заражается от больных животных при непосредственном контакте, через инфицированные предметы, изделия из зараженного сырья, мясо больных животных. Возможен трансмиссивный путь передачи.

Клинические формы заболевания:

- 1) кожная — образование карбункула;
- 2) кишечная — тяжелая интоксикация, рвота, тошнота, понос с кровью;
- 3) легочная — тяжелая бронхопневмония.

У переболевших создается прочный иммунитет. В течение болезни создается специфическая сенсibilизация.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование; материал для исследования определяется клинической формой заболевания;
- 2) аллергическая проба с антраксином; положительная реакция определяется с первых дней заболевания и сохраняется в течение многих лет после выздоровления;
- 3) серодиагностика — термопреципитация по Аксоли.

Лечение:

- 1) противосибирязвенный иммуноглобулин;
- 2) антибиотики (пенициллин, стрептомицин).

Специфическая профилактика:

- 1) живая сибирязвенная вакцина; создает иммунитет на год;
- 2) экстренная профилактика — противосибирязвенный иммуноглобулин.

3. Туляремия

Возбудитель туляремии относится к роду *Francisella*, вид *F. tularensis*.

Это очень мелкие полиморфные, кокковидные или палочковидные грамотрицательные бактерии. Спор не образуют. Жгутиков не имеют. Образуют небольшую капсулу.

Факультативные анаэробы. На простых питательных средах не растут. Для размножения требуется введение в среду цистеина. Возможен рост на средах, содержащих яичный желток, на кровяном агаре с добавлением глюкозы и цистеина. На плотных средах образуют небольшие колонии беловатого цвета.

В окружающей среде возбудитель долго сохраняет жизнеспособность. Малоустойчив к действию высокой температуры.

Биохимические свойства нестабильны, ферментативная активность маловыражена. Продуцируют сероводород.

Антигены — О-антиген; соматический, локализуется в клеточной стенке, индуцирует синтез агглютининов и преципитинов.

Фактор патогенности — эндотоксин.

Естественные хозяева возбудителя — грызуны (водяные крысы, полевки, домовые мыши, хомяки, зайцы).

Заражение человека происходит при прямом контакте с больными животными или трупами погибших, через инфицированную воду и пищевые продукты. Переносчиками заболевания мо-

гут быть клещи, комары, слепни. В организм человека возбудитель попадает через кожу и слизистые оболочки глаз, рта, носа, дыхательных путей и пищеварительного тракта. Затем возбудитель оказывается в лимфатических путях, где интенсивно размножается и появляется в крови.

Клинические формы туляремии:

- 1) бубонная;
- 2) ангинозно-бубонная;
- 3) кишечная;
- 4) легочная;
- 5) первично-септическая.

Сопровождается развитием специфической аллергической реакции, возникающей на 3—5-й дни заболевания и сохраняющейся после выздоровления в течение многих лет.

После перенесенного заболевания остается стойкий, длительный иммунитет.

Диагностика:

- 1) серодиагностика; со 2-й недели заболевания определяют антитела в сыворотке крови в реакциях агглютинации и РНГА; при повторных исследованиях наблюдается нарастание титра антител;
- 2) заражение исследуемым материалом (пунктатом из бубона, сосков, язвы, отделяемым конъюнктивы, налетом из зева, мокротой, кровью) белых мышей или морских свинок; из органов животных делают мазки и посев на свернутую желточную среду;
- 3) реакция термопреципитации;
- 4) постановка аллергической пробы с тулярином; проба становится положительной с 3—5-го дней заболевания.

Лечение: применяют антибиотики — стрептомицин, тетрациклин, хлорамфеникол.

Специфическая профилактика: живая вакцина Гайского-Эльберта; создается иммунитет на 5—6 лет.

4. Бруцеллез

Возбудитель относится к роду *Brucella*.

Патогенны для человека три вида:

- 1) *B. melitensis*;
- 2) *B. abortus*;
- 3) *B. suis*.

Это мелкие грамотрицательные коккобактерии. Жгутиков не имеют. Спор не образуют. Свежевыделенные штаммы могут образовывать нежную капсулу.

Бруцеллы требовательны к питательным средам. Используют специальные среды с добавлением сыворотки крови, глюкозы, тиамин, биотин. Рост очень медленный. На плотных питательных средах образуют мелкие выпуклые бесцветные с перламутровым блеском колонии. В жидких средах образуют равномерное помутнение. Под влиянием антибиотиков переходят в *L*-формы.

Являются строгими аэробами.

Обладают большой устойчивостью к действию факторов окружающей среды, длительно сохраняют жизнеспособность при низких температурах, высокочувствительны к высокой температуре и дезинфектантам.

Биохимические свойства бруцелл:

- 1) расщепляют глюкозу и некоторые другие углеводы;
- 2) разлагают мочевины и аспарагин;
- 3) гидролизуют белок, пептоны, аминокислоты;
- 4) имеют ферменты, такие как каталаза, гиалуронидаза, пероксидаза, липаза, фосфатаза.

Антигены бруцелл:

- 1) *V*_i-антиген (поверхностный);
- 2) соматические видоспецифические антигены А и В.

У *B. melitensis* преобладают М-антигены, у *B. abortus* и *B. suis* — А-антигены.

Факторы патогенности:

- 1) эндотоксин;
- 2) ферменты агрессии и защиты: гиалуронидаза, нейраминидаза и т. д.;
- 3) способность размножаться в клетках лимфоидно-макрофагальной системы.

Естественные хозяева возбудителя различны в зависимости от вида: *B. melitensis* вызывает заболевание у мелкого рогатого скота, *B. abortus* — у крупного рогатого скота, *B. suis* — у свиней. Человек заражается контактным, алиментарным и воздушно-капельным путем.

Чаще заболевание носит профессиональный характер — болеют животноводы, работники мясокомбинатов, зоотехники, ветеринары и т. д.

Возбудитель способен проникать в организм через неповрежденные слизистые оболочки. После проникновения распространя-

ется лимфогенным путем, попадает в кровь, а затем в селезенку, костный мозг, лимфоузлы, где локализуется внутриклеточно. Может длительно сохраняться в организме.

С первых дней болезни возникает реакция гиперчувствительности замедленного типа, сохраняющаяся длительное время после выздоровления.

Диагностика:

1) бактериологическое исследование; материал — кровь, испражнения, моча;

2) серологическое исследование — реакция агглютинации Райта, РСК, РНГА. Неполные антитела выявляют в реакции Кумбса.

Лечение: применяют антибиотики (стрептомицин, эритромицин, левомицетин и др.).

Специфическая профилактика: живая бруцеллезная вакцина используется редко.

ЛЕКЦИЯ № 18. Патогенные кокки

1. Стафилококки

Семейство *Staphilococcaceae*, род *Staphylococcus*.

Являются возбудителями стафилококковой пневмонии, стафилококка новорожденных, сепсиса, пузырчатки.

Это мелкие грамположительные кокки. В мазках располагаются скоплениями, часто гроздевидными. Спор не образуют, неподвижны. Образуют микрокапсулы. Являются факультативными анаэробами.

Нетребовательны к питательным средам, хорошо растут на простых средах, дают пигментные колонии. Элективной средой для стафилококков является желточно-солевой агар, реже — молочно-солевой агар.

Стафилококки устойчивы к действию высоких концентраций хлорида натрия.

В отличие от микрококков стафилококки способны разлагать глюкозу в анаэробных условиях, глицерин — в аэробных условиях. Они чувствительны к лизостафину, так как в состав их клеточной стенки входят особые тейхоевые кислоты — рибитол-тейхоевые.

Стафилококки активны биохимически, обладают протеолитической и сахаролитической активностью. По биохимическим свойствам делятся на виды:

- 1) *St. aureus* (имеет много факторов патогенности, может иметь разнообразную локализацию поражений);
- 2) *St. epidermidis* (поражает кожу);
- 3) *St. saprophiticus* (паразит мочеполового тракта).

Для дифференциации этих трех видов используют три теста:

- 1) ферментацию маннита в анаэробных условиях;
- 2) продукцию плазмокоагулазы;
- 3) чувствительность к антибиотику новобиоцину.

Для *St. aureus* все три теста положительны, для *St. saprophiticus* все три теста отрицательны, *St. epidermidis* чувствителен к новобиоцину.

Антигены стафилококков разделяют на:

- 1) экстрацеллюлярные (вариантспецифические белки экзотоксинов и экзоферментов);
- 2) целлюлярные:
 - а) поверхностные (гликопротеиды) — вариантспецифические;
 - б) глубокие (тейхоевые кислоты) — группоспецифические.

Факторы патогенности стафилококков.

1. Роль адгезинов выполняют комплексы поверхностных белков клеточной стенки с тейхоевыми кислотами.

2. Гиалуронидаза — фактор инвазии в ткани в межклеточные промежутки клеток.

3. Ферменты агрессии:

- 1) плазмокоагулаза;
- 2) фибринолизин;
- 3) лецитиназа;
- 4) фосфатазы;
- 5) фосфотидазы;
- 6) экзонуклеазы;
- 7) протеазы.

4. Токсины:

- 1) гематолизины (α , β , γ , δ , ϵ); вызывают гемолиз эритроцитов человека, обладают дерматонекротическим действием;
- 2) гемотоксины; ответственны за развитие токсического шока;
- 3) лейкоцидин; состоит из двух фракций; для одной мишенью являются макрофаги, для другой — полиморфноядерные лейкоциты;
- 4) экзофолиативный экзотоксин; вызывает множественные поражения кожи;
- 5) энтеротоксины (А, В, С, D, Е); при алиментарном пути заражения вызывают пищевой токсикоз или пищевые токсикоинфекции у детей, повреждают энтероциты.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование. Среда — кровяной, желточно-солевой агар;
- 2) серодиагностика. Выявляют антитела к α -гемотоксину в реакции токсинейтрализации.

Лечение.

1. Химиотерапия — антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны.

2. Фаготерапия — поливалентные фаги.

3. Иммуноterapia:

- 1) стафилококковые анатоксины;
- 2) лечебные аутовакцины;
- 3) готовые антительные препараты.

Специфическая профилактика: стафилококковый анатоксин (активная).

2. Стрептококки

Относятся к семейству *Streptococcaceae*, роду *Streptococcus*.

Это грамположительные кокки, в мазках располагаются цепочками или попарно. Являются факультативными анаэробами. Не растут на питательных средах. На кровяном агаре дают мелко-точечные беспигментные колонии, окруженные зоной гемолиза: α — зеленающий, β — прозрачный. Заболевание чаще вызывается β -гемолитическим стрептококком. В сахарном бульоне дают придонно-пристеночный рост, а сам бульон остается прозрачным. Растут при температуре 37 °С. Стрептококки способны расщеплять аминокислоты, белки, углеводы. По биохимическим свойствам выделяют 21 вид. Большинство из них условно-патогенные.

Наибольшее значение в развитии инфекционных заболеваний имеют:

- 1) *S. pyogenus*, возбудитель специфической стрептококковой инфекции;
- 2) *S. pneumoniae*, возбудитель пневмонии, может вызывать ползучую язву роговицы, отиты, сепсис;
- 3) *S. agalactiae*, может входить в состав нормальной микрофлоры влагалища; инфицирование новорожденных приводит к развитию у них сепсиса и менингита;
- 4) *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, входят в состав нормальной микрофлоры полости рта; при дисбиозе ротовой полости являются ведущими факторами в развитии кариеса.

Антигены стрептококков.

1. Экстрацеллюлярные — белки и экзоферменты. Это вариант-специфические антигены.

2. Целлюлярные:

- 1) поверхностные представлены поверхностными белками клеточной стенки, а у *S. pneumoniae* — белками капсул. Они вариантспецифичны;
- 2) глубокие — тейхоевые кислоты, компоненты пептидогликана, полисахариды. Они группоспецифичны.

Факторы патогенности.

1. Комплексы тейхоевых кислот с поверхностными белками (играют роль адгезинов).

2. М-белок (обладает антифагоцитарной активностью). Это суперантиген, т. е. вызывает поликлональную активацию клеток иммунной системы.

3. OF-белок — фермент, который вызывает гидролиз липопротеидов сыворотки крови, снижая ее бактерицидные свойства. OF-белок важен для адгезии. По наличию или отсутствию этого белка выделяют:

1) OF⁺-штаммы (ревматогенные); входными воротами является зев;

2) OF⁻-штаммы (нефритогенные); первичная адгезия на коже.

4. Ферменты агрессии и защиты:

1) гиалуронидаза;

2) стрептокиназа;

3) стрептодорназа;

4) протеазы;

5) пептидазы.

5. Экзотоксины:

1) гемолизины:

а) О-стрептолизин (обладает кардиотоксическим действием, сильный иммуноген);

б) S-стрептолизин (слабый иммуноген, не обладает кардиотоксическим действием);

2) эритрогенин (обладает пирогенным действием, вызывает парез капилляров, тромбоцитолит, является аллергеном, встречается у штаммов, вызывающих осложненные формы инфекции, у возбудителей скарлатины, рожистого воспаления).

Лечение:

1) этиотропная терапия антибиотиками;

2) УФ-терапия.

Специфической профилактики нет.

3. Менингококки

Относятся к роду *Neisseria*, род *N. meningitidis*.

Это диплококки бобовидной формы, в мазках имеют вид кофейных зерен. Спор не образуют, жгутиков не имеют, в организме образуют капсулу. Грамотрицательные. Строгие аэробы.

Менингококки требовательны к питательным средам — растут только на средах, содержащих человеческий белок (сывороточный агар, асцит-агар), при температуре 37 °С. На сывороточном агаре образуют нежные прозрачные колонии средней величины. В сывороточном бульоне дают рост в виде помутнения и осадка на дне.

Биохимически малоактивны, ферментируют только глюкозу и мальтозу, образуя кислоту, но не образуя газ. Крайне неустойчивы во внешней среде, чувствительны к перемене температуры, погибают при температуре ниже 37 °С.

По капсульному полисахаридному антигену менингококки подразделяют на четыре основные серогруппы (группы А, В, С, D) и три дополнительные (X, Y, Z).

Факторы вирулентности менингококков:

- 1) адгезины — фимбрии (пили);
- 2) эндотоксин; защищает от внутриклеточного переваривания, обеспечивая незавершенность фагоцитоза; за счет незавершенности фагоцитоза происходит внутриклеточное размножение возбудителя;
- 3) ферменты агрессии — гиалуронидаза, нейраминидаза;
- 4) поверхностные белки, обладающие антилизоцимной активностью;
- 5) сидерофоры — это клеточные включения, активно связывающие трехвалентное железо, конкурируя с эритроцитами.

Менингококки патогенны только для человека.

Менингококковая инфекция — антропонозная инфекция, источником является больной (или бактерионоситель). Основной путь передачи — воздушно-капельный.

Клинические формы могут быть различными: менингококковый назофарингит, цереброспинальный менингит, менингококцемия (менингококковый сепсис), менингококковый эндокардит и др.

После перенесенного заболевания формируется стойкий видоспецифический антимикробный иммунитет. У детей младшего возраста имеется пассивный иммунитет, обусловленный полученными от матери IgG.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование; материал для исследования определяется клинической формой заболевания; среда — сывороточный агар;
- 2) иммуноиндикация: иммунофлюоресценция, ИФА, реакции преципитации, латекс-агглютинации;

3) серодиагностика: РПГА с парными сыворотками (для диагностики генерализованных форм инфекции).

Лечение: этиотропная терапия: сульфаниламиды, пенициллины, хлорамфеникол.

Специфическая профилактика:

1) химическая менингококковая вакцина, содержащая полисахаридные антигены серогрупп А и С (активный антимикробный иммунитет);

2) человеческий иммуноглобулин (пассивный антимикробный иммунитет).

4. Гонококки

Относятся к роду *Neisseria*, вид *N. gonorrhoeae*.

Это диплококки бобовидной формы, в мазках располагаются внутриклеточно в протоплазме лейкоцитов, имеют вид кофейных зерен.

Спор не образуют, неподвижны, образуют микрокапсулу, грам-отрицательные. Являются облигатными аэробами.

Гонококки исключительно требовательны к питательным средам, растут только на средах, содержащих человеческие белки (сывороточном агаре, асцит-агаре и др.). На сывороточном агаре образуют мелкие блестящие колонии в виде капель.

Биохимически малоактивны, расщепляют только глюкозу (до кислоты).

Антигены гонококков:

1) белковые антигены наружной мембраны;

2) липополисахаридные антигены клеточной стенки.

Общепринятого деления на серогруппы и серовары нет.

Факторы вирулентности:

1) адгезины — фимбрии (пили);

2) эндотоксин; подавляет фагоцитоз, обеспечивая внутриклеточное расположение гонококков;

3) ферменты агрессии — гиалуронидаза, нейраминидаза.

Патогенны только для человека. Вызывают лишь специфические нозологические формы гнойно-воспалительных заболеваний.

Гонококковая инфекция — антропонозная инфекция, источник заражения — больной человек, носительства не бывает. Путь передачи половой, возможно заражение новорожденного при прохождении через родовые пути больной матери.

Клинические формы гонококковой инфекции:

- 1) гонорея (урогенитальная, экстрагенитальная);
- 2) гонококковая септикопиемия;
- 3) специфический конъюнктивит новорожденных (возникает только при прохождении через родовые пути больной гонореей матери).

По длительности течения гонореи и выраженности клинических признаков различают:

- 1) свежую гонорею (длительность течения не более 2 месяцев):
 - а) острую;
 - б) подострую;
 - в) торпидную;
- 2) хроническую гонорею (вялотекущее заболевание продолжительностью более 2 месяцев или с неустановленным сроком).

По клиническому течению различают:

- 1) неосложненную гонорею (гнойное воспаление нижних отделов уrogenитального тракта);
- 2) осложненную гонорею (процесс распространяется на верхние отделы мочеполовой системы).

Перенесенное заболевание не оставляет стойкого иммунитета.

Диагностика:

- 1) при острой форме:
 - а) бактериоскопия мазка отделяемого уретры, шейки матки;
 - б) бактериологическое исследование;
- 2) при хронической форме:
 - а) бактериоскопия;
 - б) бактериологическое исследование;
 - в) серодиагностика — РСК;
 - г) иммуноиндикация.

Особенность серодиагностики: диагноз ставится качественно (по обнаружению в сыворотке обследуемого антител) по результатам однократной реакции (без парных сывороток). Это объясняется тем, что постинфекционный иммунитет при гонорее не формируется (нет постинфекционных антител).

Лечение: этиотропная терапия антибиотиками.

Специфическая профилактика не разработана.

ЛЕКЦИЯ № 19. Грамотрицательные бактерии — возбудители гнойно-воспалительных заболеваний

1. Гемофильная палочка

Семейство *Pasterellaceae*, род *Haemophilus*, вид *H. influenza*.

Это мелкие или средних размеров прямые палочки, неспорообразующие, неподвижные, грамотрицательные, аэробы. В организме образуют капсулу.

Для культивирования требуются питательные среды, содержащие кровь (кровяной агар) или ее препараты (шоколадный агар).

В окружающей среде микроорганизмы быстро погибают от действия температуры выше 55 °С, солнечных лучей, высушивания, дезинфицирующих растворов.

Биохимическая активность выражена слабо. Расщепляют в основном углеводы до кислоты (без образования газа). По способности образовывать индол, продуцировать уреазу и орнитиндекарбоксилазу гемофилы инфлюэнцы делятся на шесть биоваров.

Антигенная структура:

- 1) соматический белковый О-антиген;
- 2) капсульный полисахаридный К-антиген;

По строению капсульного К-антигена вид делится на пять сероваров (обозначаемых a, b, c, d, e). Серовар b — наиболее частый возбудитель менингитов.

Факторы патогенности:

- 1) эндотоксин;
- 2) капсульный полисахарид, обладающий антифагоцитарной активностью.

Экзотоксин не продуцирует.

Гемофильная палочка может входить в состав нормальной микрофлоры слизистой ротоглотки и верхних дыхательных путей, поэтому инфекция может возникать как эндогенная.

При экзогенном инфицировании вызывает инфекции лор-органов и органов дыхания (отиты, пневмонии), менингит. Путь пере-

дачи воздушно-капельный. Источником инфекции являются больной или бактерионоситель (антропонозная инфекция).

Чаще всего заболевание развивается как вторичная инфекция при снижении общей резистентности организма, обусловленной основным заболеванием.

Бактериальные менингиты, вызванные гемофильной палочкой, возникают чаще всего у детей от 6 месяцев до 3 лет. Это связано с тем, что у детей в возрасте до 3 месяцев обнаруживаются сывороточные антитела, переданные им от матери, но впоследствии исчезающие, и только к 3—5 годам вновь появляются бактерицидные комплементзависимые антитела к капсульному полисахариду возбудителя.

Диагностика:

1) бактериологическое исследование — основной метод; материал — мокрота, спинномозговая жидкость, кровь; среда — кровяной агар. Необходимо дифференцировать от сходных микроорганизмов этого же рода — представителей нормальной микрофлоры носоглотки и ротовой полости;

2) экспресс-метод — иммуноиндикация с помощью реакции иммунофлюоресценции со специфической сывороткой типа b (используют при диагностике менингитов).

Этиотропная терапия проводится антибиотиками с учетом чувствительности возбудителя.

Специфическая профилактика: химическая вакцина.

2. Синегнойная палочка

Относится к семейству *Pseudomonadaceae*, роду *Pseudomonas*, виду *P. aeruginosa*.

Род *Pseudomonas*, кроме синегнойной палочки, включает в себя еще более 20 видов, многие из которых также могут вызывать заболевание у человека.

Это прямые или слегка изогнутые палочки средних размеров, подвижные (лофотрихи или монотрихи), грамотрицательные, облигатные аэробы. Спор не образуют, имеют тонкую слизистую капсулу.

Синегнойная палочка нетребовательна к питательным средам, хорошо растет на искусственных питательных средах. На мясопептонном бульоне дает рост в виде помутнения с сероватой пленкой на поверхности. На плотных питательных средах форми-

руются крупные полупрозрачные колонии флюоресцирующего зеленоватого цвета. При этом в толщу среды диффундируют синевато-зеленые водорастворимые пигменты — пиоцианин или флюоресцеин. Способность псевдомонад образовывать пигменты — наиболее характерный дифференциально-диагностический признак.

Культура синегнойной палочки при культивировании на питательных средах имеет кисловато-сладкий ароматный запах (специфический запах жасмина).

Устойчива во внешней среде. Обладает естественной устойчивостью к антибиотикам.

Биохимические свойства:

- 1) низкая сахаролитическая активность, расщепляет глюкозу до кислоты;
- 2) высокая протеолитическая активность, разлагает некоторые аминокислоты;
- 3) редуцирует нитриты до газообразного азота;
- 4) разжижает желатин.

Метаболизм только окислительный.

Антигенная структура:

- 1) соматический O-антиген, группоспецифический, по его строению делится на серогруппы;
- 2) жгутиковый H-антиген;
- 3) M-антиген внеклеточной слизи.

Факторы патогенности:

- 1) в организме может образовывать капсулоподобное вещество, имеющее защитные свойства;
- 2) выделяет термолабильный экзотоксин А, обладающий цитотоксическим и дермонекротическим действием;
- 3) выделяет эндотоксин;
- 4) некоторые штаммы продуцируют гемолизины и лейкоцидин;
- 5) имеет ферменты агрессии, такие как плазмокоагулаза, протеазы, антиэластазы.

Синегнойная палочка может обитать в кишечнике человека, обнаруживается на коже и слизистых оболочках.

Чаще всего синегнойная инфекция является внутрибольничной. Источник — больной (или бактерионоситель). Может вызывать различные заболевания. Особенно часто выделяется при гнойно-воспалительных осложнениях ожоговых ран.

Иммунитет после перенесенной инфекции обусловлен гуморальными и клеточными механизмами.

Диагностика: бактериологическое исследование; материал определяется клиническими проявлениями заболевания.

Этиотропная терапия:

- 1) антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды);
- 2) синегнойный бактериофаг;
- 3) синегнойная иммунная плазма;
- 4) убитая лечебная стафило-протейно-синегнойная вакцина.

3. Клебсиеллы

Род *Klebsiella* включает в себя несколько патогенных для человека видов. Наиболее значимы *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*.

Это грамотрицательные палочки средней величины, не образующие спор. Факультативные анаэробы. В препаратах располагаются поодиночке, попарно или короткими цепочками. Не имеют жгутиков, неподвижны. Спор не образуют.

Это истинно-капсульные бактерии: образуют капсулу в организме и на питательных средах. Капсула имеет полисахаридную структуру.

Нетребовательны к питательным средам. На плотных питательных средах образуют характерные куполообразные мутные слизистые колонии. При росте на мясопептонном бульоне вызывают равномерное помутнение, иногда со слизистой пленкой на поверхности.

Клебсиеллы устойчивы к факторам внешней среды, благодаря капсуле длительно сохраняются в воде, на предметах, в помещениях.

Обладают выраженной сахаролитической активностью, ферментируют углеводы с образованием кислоты и газа. По биохимическим свойствам род делится на шесть видов. Для дифференциации используют следующие тесты:

- 1) ферментацию глюкозы;
- 2) ферментацию лактозы;
- 3) образование уреазы;
- 4) утилизацию цитрата.

Антигенная структура:

- 1) соматический О-антиген — группоспецифический;
- 2) капсульный К-антиген.

К-антигены являются общими с антигенами эшерихий и сальмонелл.

Факторы патогенности:

- 1) обладают выраженными адгезивными свойствами;
- 2) главный фактор — капсула, защищающая микроорганизмы от фагоцитоза;
- 3) имеют К-антиген, подавляющий фагоцитоз;
- 4) выделяют эндотоксин.

Клебсиеллы нередко обнаруживаются на коже и слизистых оболочках, в связи с чем возможно развитие эндогенной инфекции. Но экзогенное заражение встречается чаще. Источниками инфекции могут быть больной, бактерионоситель, объекты внешней среды. Пути передачи — воздушно-капельный, контактно-бытовой.

K. pneumoniae может вызывать у человека пневмонию, поражение суставов, мозговых оболочек, мочеполовых органов, гнойные послеоперационные осложнения, сепсис.

K. ozaenae поражает слизистую оболочку верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа, вызывая их атрофию.

K. rhinoscleromatis поражает слизистую оболочку носа, трахею, бронхи, глотку, гортань.

Постинфекционный иммунитет нестойкий.

Диагностика:

- 1) бактериологическое исследование; материал — отделяемое пораженных слизистых оболочек;
- 2) иммуноиндикация.

Этиотропная терапия:

- 1) антибиотики, фторхинолоны с учетом чувствительности возбудителя;
- 2) убитая лечебная вакцина Солко-Уровак (для лечения урогенитальных инфекций);
- 3) вакцина ВП-4 (для лечения инфекций дыхательных путей).

Специфическая профилактика: вакцина IRS19.

4. Протей

Род *Proteus*. Возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний является вид *P. mirabilis*.

Это полиморфные грамотрицательные палочки с закругленными концами, факультативные анаэробы. Капсулообразование отсутствует. Имеют перитрихально расположенные жгутики.

H-формы этих бактерий отличаются высокой подвижностью, хотя встречаются и неподвижные (O-формы).

Нетребовательны к питательным средам. На мясопептонном агаре H-форма протей дает характерный ползучий рост в виде нежной вуали голубовато-дымчатого цвета (феномен роения), затягивающий всю поверхность сплошным налетом без образования отдельных колоний. В жидкой питательной среде дает рост в виде диффузного помутнения. При культивировании характерен гнилостный запах.

O-формы образуют крупные с ровными краями колонии. Некоторые штаммы вызывают гемолиз эритроцитов в кровяных средах.

В окружающей среде устойчивы, могут сохранять жизнеспособность в слабых растворах дезинфектантов. Широко распространены в природе. Являются обитателями кишечника человека и животных.

Биохимические свойства:

- 1) ферментируют глюкозу до кислоты;
- 2) не разлагают маннит и лактозу;
- 3) продуцируют сероводород;
- 4) разжижают желатин, расщепляют мочевины с образованием аммиака;
- 5) обладают протеолитической и пептолитической активностью.

Антигенное строение:

- 1) соматический O-антиген — группоспецифический;
- 2) жгутиковый H-антиген — вариантспецифический.

По H-антигену протей делят на 110 сероваров. Внутри вида различают фаговары, бактерициновары, бактериоциногеновары.

Факторы патогенности:

- 1) адгезины — пили;
- 2) эндотоксин;
- 3) патогенные амины — индол, скатол;
- 4) ферменты агрессии — протеазы.

Протей в небольших количествах могут обнаруживаться в кишечнике здорового человека, поэтому протейная инфекция может развиваться как эндогенная.

Основным местом их обитания являются объекты внешней среды, гниющие продукты, сточные воды, почва. Источниками инфекции для человека могут быть больной и бактерионоситель.

Бактерии участвуют в развитии гнойно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, быстро распространяются по ожоговой поверхности, давая характерный гнилостный запах.

Постинфекционный иммунитет нестойкий.

Диагностика: основной метод — бактериологическое исследование; материал определяется локализацией очага поражения. Посев по методу Шушкевича в каплю конденсированной влаги свежескошенного мясопептонного агара; характерен рост в виде вуали по всей поверхности среды.

Этиотропная терапия:

- 1) антибиотики, нитрофураны, фторхинолоны;
- 2) протейный или колипротейный бактериофаг;
- 3) убитая лечебная стафило-протейно-синегнойная вакцина.

Специфическая профилактика не разработана.

ЛЕКЦИЯ № 20. Дифтерия

1. Морфология и культуральные свойства

Возбудитель относится к роду *Carinobacterium*, виду *C. difteria*.

Это тонкие палочки, прямые или слегка изогнутые, грамположительные. Для них характерен выраженный полиморфизм. На концах булабовидные утолщения — метакроматические зерна волютина. Эти включения располагаются по одному на каждом конце и могут быть выявлены при окраске по методу Нейссера. В мазках бактерии располагаются под углом в виде V или X, что обусловлено их собственным «щелкающим» делением.

Спор и капсул не образуют. Неподвижны. Имеют фимбрии. Являются факультативными анаэробами или аэробами.

Выделяясь во внешнюю среду со слюной, пленками, дифтерийные палочки способны сохранять жизнеспособность на предметах в течение нескольких дней. Хорошо переносят высушивание. Чувствительны к антибиотикам и дезинфицирующим средствам.

Каринобактерии требовательны к питательным средам, для их культивирования применяются сывороточные среды или среды с добавлением крови. Используется среда Ру (свернутая сыворотка). На ней видимый рост наблюдается через 10—12 ч, колонии выпуклые, величиной с булабочную головку, серовато-белого цвета, с гладкой поверхностью, не сливаются друг с другом.

Для выделения используются элективные питательные среды с добавлением толурита калия в такой концентрации, в которой он не подавляет рост каринобактерий, но ингибирует рост сопутствующей микрофлоры. На кровяно-толуритовом агаре формируются колонии от серого до черного цвета. На жидких средах наблюдается рост в виде пленки или помутнения с осадком.

По биохимическим свойствам, характеру роста на питательных средах каринобактерии подразделяются на три биовара:

- 1) *gravis*;
- 2) *mitis*;
- 3) *intermedius*.

Для дифференцировки биоваров учитывают следующие биохимические свойства:

- 1) расщепление углеводов;
- 2) восстановление нитратов;
- 3) расщепление цистеина.

Антигенное строение:

- 1) групповой полисахаридный антиген;
- 2) видовой O-антиген;
- 3) вариантспецифический K-антиген.

По K-антигену вид подразделяется на 11 сероваров.

Факторы вирулентности:

- 1) ворсинки, фимбрии или пили (отвечают за способность к адгезии);
- 2) колонизация и инвазия (за счет ферментов, таких как нейраминидаза, гиалуронидаза, протеазы);
- 3) корд-фактор (нарушает фосфорилирование процессов дыхания клеток макроорганизма);
- 4) ведущий фактор — экзотоксин. Это белок, состоящий из пептидов А и В. Пептид В выполняет функцию акцептора, он распознает соответствующие рецепторы клеток, связывается с ними и формирует внутримембранный канал, через который в клетку проникает пептид А. Пептид А реализует биологическую активность токсина.

2. Патогенез

Пути передачи — воздушно-капельный, контактно-бытовой. Заболевание развивается у лиц, не имеющих антитоксического иммунитета.

Возбудитель проникает через слизистые оболочки ротоглотки, реже — глаз, половых органов, кожу, раневую поверхность. В месте входных ворот возбудитель прикрепляется к соответствующим рецепторам эпителиальных клеток, вызывая воспалительный процесс. Затем происходят колонизация и выделение экзотоксина (гистотоксина).

Токсин блокирует ферменты синтеза белка в клетках хозяина, что приводит к их гибели. Это обуславливает некроз и летальный исход.

Сам возбудитель остается на месте входных ворот инфекции, а патогенез и клиническая картина определены действием экзотоксина, который оказывает общее и местное действие.

Патоморфологическим проявлением взаимодействия макро- и микроорганизма при дифтерии является фибринозное воспаление. Экзотоксин сначала поражает непосредственно эпителиальные клетки, а затем близлежащие кровеносные сосуды, повышая их проницаемость. В выходящем из сосудов экссудате обнаруживается фибриноген, при свертывании которого на поверхности слизистой оболочки образуются серовато-белого цвета пленчатые налеты, плотно спаянные с окружающей тканью. Они тяжело снимаются, при их отрыве обнажается эрозивная поверхность. Разрастание этих пленок и переход их на воздухоносные пути приводят к развитию истинного крупа и асфиксии.

Затем в воспалительный процесс вовлекаются:

- 1) регионарные лимфатические узлы (лимфадениты);
- 2) сосуды (токсин быстро проникает в кровь, при этом возникает паретическое расширение сосудов, что приводит к застою и стазу);
- 3) сердце (токсин поражает миокард, проводящую систему сердца, что приводит к параличу сердечной мышцы);
- 4) кора надпочечников избирательное поражение, что оказывает вторично неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему;
- 5) почки (нефрит);
- 6) периферическая нервная система — полиневриты, парезы, параличи (в первую очередь — парез мягкого неба);
- 7) иммунная система (на 5—7-й дни антитела отсутствуют).

Сила токсина измеряется в DLM. 1 DLM — это минимальное количество токсина, которое при подкожном введении морской свинке весом 250 г вызывает ее гибель на 4—5-е сутки при характерной патолого-анатомической картине: надпочечники увеличены, резко гиперемированы, в полостях геморрагический экссудат.

После перенесенного заболевания формируется нестойкий и непродолжительный антибактериальный иммунитет и стойкий антитоксический.

Наиболее восприимчивы к дифтерии дети от 1 года до 4 лет.

3. Диагностика. Профилактика. Лечение

Микробиологическая диагностика

1. Основной метод — бактериологическое исследование.
2. Определение токсигенности видовой культуры (реакция преципитации Вагая).

Способы определения токсигенности:

- 1) биологическая проба — морским свинкам внутрикожно вводится бульонная культура;
- 2) постановка ИФА;
- 3) использование ДНК-зондов, с помощью которых определяется наличие токсического оперона в геноме выделенной культуры;
- 4) реакция преципитации Вагая.

Исследованию подлежат:

- 1) лица с подозрением на дифтерию;
- 2) больные с различными заболеваниями лор-органов.

Особенности бактериологического исследования при дифтерии:

- 1) осуществляется посев материала на элективные питательные среды;
- 2) слизистые оболочки носа, зева, половых органов, кожа в составе нормальной микрофлоры содержат различных представителей рода *Carinobacterium*. Они условно-патогенны, объединены понятием дифтероиды. У ослабленных больных, с вторичным иммунодефицитом, у онкологических больных могут вызывать различные гнойно-воспалительные процессы. В ходе бактериологического исследования надо дифференцировать каринобактерии дифтерии от дифтероидов.

Отличия дифтероидов от возбудителей дифтерии:

- 1) различия по морфологическим свойствам. Дифтероиды в мазках располагаются беспорядочно или в виде палисада. В цитоплазме зерна волютин отсутствуют;
- 2) различия в биохимической активности;
- 3) для выявления различий в антигенных свойствах используют реакцию агглютинации по идентификации с видовой дифференцированной сывороткой;
- 4) чувствительность к бактериофагу.

Культуральные свойства не отличаются.

Этиотропная терапия: антитоксическая противодифтерийная сыворотка; вводится в дозе 10 000—50 000 АЕ (в зависимости от возраста и тяжести заболевания).

1 АЕ — это такое минимальное количество сыворотки, которое нейтрализует 100 DLF дифтерийного токсина.

Серотерапия эффективна в ранний период болезни, пока токсин не фиксирован клетками организма и ткани существенно не повреждены.

Профилактика:

- 1) активная. Используются вакцины: АД (дифтерийный анатоксин), АДС, АДСМ, АКДС. Вакцинация АКДС проводится трехкратно детям в возрасте 3 месяцев. Ревакцинация проводится под контролем определения содержания (титра) антитоксинов сыворотки с помощью реакции РПГА с дифтерийным анатоксическим эритроцитарным диагностикумом. Если РПГА положительна при разведении 1 : 20 и выше, титр считается защитным;
- 2) пассивная. Проводится в очагах заболевания анитоксической сывороткой, доза которой определяется формой и тяжестью заболевания.

ЛЕКЦИЯ № 21. Туберкулез

1. Морфология и культуральные свойства

Возбудитель относится к роду *Mycobacterium*, вид *M. tuberculosis*.

Это тонкие палочки, слегка изогнутые, спор и капсул не образуют. Клеточная стенка окружена слоем гликопептидов, которые называются микозидами (микрокапсулами).

Туберкулезная палочка тяжело воспринимает обычные красители (по Грамму окрашивается 24—30 ч). Грамположительна.

Туберкулезная палочка имеет особенности строения и химического состава клеточной стенки, которые отражаются на всех биологических свойствах. Главная особенность — в клеточной стенке содержится большое количество липидов (до 60%). Большинство из них — миколовые кислоты, которые входят в каркас клеточной стенки, где находятся в виде свободных гликопептидов, входящих в состав корд-факторов. Корд-факторы обуславливают характер роста в виде жгутов.

В состав клеточной стенки входит липоарабиноманан. Его терминальные фрагменты — кэп — определяют способность возбудителя специфически связываться с рецепторами макрофагов.

Микобактерии туберкулеза окрашиваются по Цилю—Нильсену. Этот метод основан на кислотоустойчивости микобактерий, которая определяется особенностями химического состава клеточной стенки.

В результате лечения противотуберкулезными препаратами возбудитель может утратить кислотоустойчивость.

Для микобактерий туберкулеза характерен выраженный полиморфизм. В их цитоплазматической мембране обнаруживаются характерные включения — зерна Муха. Микобактерии в организме человека могут переходить в L-формы.

По типу получения энергии аэробы. По требованиям к температуре — мезофилы.

Размножение их происходит очень медленно, время генерации — 14—16 ч. Это связано с выраженной гидрофобностью, ко-

торая обусловлена высоким содержанием липидов. Это затрудняет поставку питательных веществ в клетку, что снижает метаболическую активность клетки. Видимый рост на средах — 21—28 дней.

Микобактерии требовательны к питательным средам. Факторы роста — глицерин, аминокислоты. Растут на картофельно-глицериновых, яично-глицериновых и синтетических средах. Во все эти среды необходимо добавлять вещества, которые ингибируют рост контаминирующей флоры.

На плотных питательных средах образуются характерные колонии: морщинистые, сухие, с неровными краями, не сливаются друг с другом.

В жидких средах растут в виде пленки. Пленка сначала нежная, сухая, со временем утолщается, становится бугристо-морщинистой с желтоватым оттенком. Среда при этом непрозрачная.

Туберкулезные бактерии обладают определенной биохимической активностью, и изучение ее используется для дифференцировки возбудителя туберкулеза от других представителей группы.

Факторы патогенности:

- 1) миколовые кислоты;
- 2) корд-фактор;
- 3) сульфатиды;
- 4) микозиды;
- 5) липоарабиноманан.

2. Патогенез

Возбудитель туберкулеза проникает в организм в составе мелкодисперсных аэрозолей. Возбудитель должен попасть в альвеолы, где они поглощаются резидентными макрофагами, взаимоотношение с которыми и определяет дальнейшее развитие инфекции. Туберкулез относится к классическим внутримакрофагальным инфекциям.

Внутри макрофагов туберкулезные бактерии оказываются устойчивыми к бактерицидным факторам фагоцитов благодаря мощной липидной оболочке. В результате взаимодействия микобактерий и макрофагов под влиянием факторов вирулентности развивается воспаление гранулематозного типа.

Гранулема развивается сразу после инфицирования, но в дальнейшем она получает мощный импульс к развитию, когда в организме появляются Т-лимфоциты, sensibilized к возбудителю.

Доиммунная гранулема через 2—3 недели под влиянием Т-лимфоцитов превращается в специфическую (постиммунную), которая называется туберкуломой.

Из легких туберкулезная палочка попадает в регионарные лимфатические узлы, далее — в кровоток. Дальнейшие события связаны со специфическим воспалением, в основе которого лежит аллергическая реакция на бактериальные антигены.

Путь заражения воздушно-капельный. Источник — больной человек, который в острый период выделяет с мокротой туберкулезные палочки.

Наиболее часто встречается туберкулез легких, но могут поражаться и кишечник, и опорно-двигательный аппарат, и мочеполовая система, и др.

Выделяют два патогенетических варианта туберкулеза.

1. Первичный туберкулез. Возникает у лиц, ранее не имевших контакта с возбудителем. Инфицирование происходит в детском возрасте или подростковом периоде. Развивается без аллергии к возбудителю. В зоне внедрения возбудитель захватывается макрофагами, развивается неспецифическая гранулематозная реакция. Бактерии легко проходят этот барьер, быстро проникают в регионарные лимфатические узлы, кровь и различные органы.

Через 2—3 недели формируется первичный туберкулезный комплекс, включающий в себя:

- 1) первичный аффект — очаг в легочной ткани;
- 2) лимфаденит — воспаление регионарных лимфоузлов;
- 3) лимфангит — воспаление лимфатических сосудов.

Наиболее часто он самоизлечивается, подвергается фиброзу и кальцификации (очаг Гона). В этом очаге бактерии персистируют, но во внешнюю среду не выделяются.

В других случаях развивается острый туберкулез.

2. Вторичный туберкулез. Протекает хронически. Возникает при реактивации первичного очага (через 5 лет и более). Возможно также реинфицирование извне.

Развитию вторичного туберкулеза способствуют неблагоприятные условия жизни, хронические заболевания, алкоголизм, стрессы и др.

Особенности иммунитета при туберкулезе:

- 1) нестерильный, поддерживается теми бактериями, которые персистируют в организме;
- 2) неустойчивый, т. е. не предохраняет от реактивации эндогенной инфекции и реинфекции извне;

- 3) антитела образуются, но они не имеют защитного значения;
- 4) основной механизм иммунитета — клеточный; основное значение имеет инфекционная аллергия.

3. Диагностика. Профилактика. Лечение

Диагностика:

- 1) микроскопическое исследование. Из мокроты делают два мазка. Один окрашивают по Цилю—Нильсену, второй обрабатывают флюорохромом и исследуют с помощью прямой флюоресцентной микроскопии. Является достоверным методом;
- 2) бактериологическое исследование. Является обязательным. Недостаток — микобактерии медленно растут на питательных средах (4 недели). В ходе исследования определяется чувствительность к туберкулостатическим препаратам. Применяют ускоренные методы обнаружения микобактерий в посевах, например по методу Прайса. Микроколонии позволяют увидеть наличие корд-фактора, когда образовавшие его бактерии складываются в косы, цепочки, жгуты;
- 3) полимерная цепная реакция (ПЦР). Применяется при внелегочных формах;
- 4) серодиагностика — ИФА, РПГА, реакция флюоресценции. Не является ведущим методом;
- 5) проба Манту с туберкулином — аллергологический метод. Туберкулин — препарат из убитой культуры микобактерий. Проба ставится при отборе лиц для ревакцинации для оценки течения туберкулезного процесса;
- 6) микрокультивирование на стеклах в среде Школьников;
- 7) биологический метод. Используется редко, когда возбудитель трудно выделить из исследуемого материала. Материалом от больного заражают лабораторных животных (морских свинок, кроликов). Наблюдение ведут до гибели животного, а затем исследуют пунктат его лимфатических узлов.

Специфическая профилактика: живая вакцина БЦЖ. Вакцинация осуществляется в роддоме на 4—7-й дни жизни внутрикожным методом.

Ревакцинацию проводят лицам с отрицательной туберкулиновой пробой с интервалом в 5—7 лет до 30-летнего возраста. Та-

ким образом создают инфекционный иммунитет, при котором возникает реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Лечение

Большинство антибиотиков на микобактерии туберкулеза не действует, поэтому применяют туберкулостатические препараты.

Используется два ряда препаратов:

- 1) препараты первого ряда: изониазид, пиразинамид, стрептомицин, рифампицин, этамбутол, фтивазид;
- 2) препараты второго ряда (при неэффективности препаратов первого ряда): амикацин, каномидин, аминосалицилат натрия (ПАСК), дапсон, циклосерин и др.

Особенности терапии при туберкулезе:

- 1) лечение должно быть начато как можно раньше, сразу после выявления заболевания;
- 2) терапия всегда комбинированная — используется не менее двух препаратов;
- 3) проводится длительно (4—6 месяцев), что связано с большой продолжительностью жизненного цикла микобактерий;
- 4) должна быть непрерывной, так как перерывы ведут к формированию устойчивости возбудителя и хронизации процесса.

ЛЕКЦИЯ № 22. Группа риккетсий

1. Характеристика группы

Риккетсии представляют собой самостоятельный класс, который делится на подклассы α_1 , α_2 , β и γ .

α_1 включает в себя семейство *Rickettsiaceae*, наиболее важными из которого являются два рода.

1. Род *Rickettsia*, виды делят на две группы:

1) группу тифов:

а) *R. provacheka* — возбудитель эпидемического (вшивого) сыпного тифа;

б) *R. typhi* — возбудитель эндемического (крысино-блошиного) тифа;

2) группу клещевых риккетсиозов:

а) *R. rickettsi* — возбудитель лихорадки скалистых гор;

б) *R. conori* — возбудитель геморрагической лихорадки;

в) *R. sibirika* — возбудитель североазиатского риккетсиоза.

2. Род *Erlinia*, выделяют виды: *E. canis* и *E. sennetsu* (могут быть возбудителями инфекционного мононуклеоза).

α_2 включает в себя семейство *Bartonellaceae*, род *Bartonella*, подразделяемые на виды:

1) *B. kvintana* — возбудитель пятидневной (траншейной) лихорадки;

2) *B. hensle* — возбудитель «болезни кошачьих царапин».

γ включает в себя род *Coxiella*, вид *C. burneti* — возбудитель ку-лихорадки.

Риккетсии — это бактерии, отличительной чертой которых является облигатный внутриклеточный паразитизм. По своему строению близки к грамотрицательным бактериям. Имеются собственные ферментные системы. Неподвижны, спор и капсул нет.

Для риккетсий характерен выраженный полиморфизм. Выделяют четыре формы:

1) форму А — кокковые, овальные, расположенные одиночно или в виде гантелей;

- 2) форму В — палочки средней величины;
- 3) форму С — бациллярные риккетсии, крупные палочки;
- 4) форму D — нитевидные, могут давать ответвления.

Морфология зависит от стадии инфекционного процесса. При острой форме в основном встречаются формы А и В, при хронической, вялотекущей — С и D.

Взаимодействие риккетсий с клеткой включает в себя несколько этапов.

1. Адсорбция на рецепторах соответствующих клеток.

2. После прикрепления мембрана делает инвагинацию, риккетсия погружается в клетку в составе вакуоли, стенки которой образованы мембраной клетки.

3. Далее возможны два варианта:

- 1) одни виды риккетсий продолжают оставаться внутри вакуоли и там размножаются;

- 2) другие лизируют мембрану и свободно лежат в цитоплазме.

4. Риккетсии интенсивно размножаются, мембрана разрушается, и они выходят из клетки.

Облигатный внутриклеточный паразитизм риккетсий реализуется на клеточном уровне.

Поскольку риккетсии — внутриклеточные паразиты, то в питательных средах они не размножаются. Для их культивирования применяются те же методы, что и для культивирования вирусов:

- 1) заражение ткани;
- 2) заражение куриных эмбрионов;
- 3) в организме экспериментальных животных;
- 4) в организме эктопаразитов.

2. Риккетсиозы

К наиболее распространенным риккетсиозам относят эпидемический сыпной тиф. Возбудитель — *R. Provacheka*. Источник инфекции — больной человек. Переносчик — платяные и головные вши.

Это полиморфные микроорганизмы. Размножаясь в клетках хозяина, образуют микрокапсулу. Аэробы. Культивируются в куриных эмбрионах.

Имеют два антигена:

- 1) группоспецифический (обладает иммуногенными свойствами и является протективным);

2) корпускулярный, видоспецифический (имеется только у данного вида).

Заболевание начинается после поступления возбудителя в кровь. Адгезия риккетсий происходит на эндотелиоцитах капилляров. В цитоплазме этих клеток происходит их размножение. После разрушения клеток новая генерация риккетсий выходит в кровь. Поражение капилляров приводит к образованию тромбов и гранулем. Наиболее опасная локализация поражения — ЦНС. На коже появляется сыпь. Помимо прямого действия, риккетсии выделяют эндотоксин, вызывающий парез капилляров.

После заболевания остается напряженный антимикробный иммунитет.

Диагностика:

- 1) серодиагностика — основной метод (РПГА, РСК с антигеном из *R. Provascheka*);
- 2) бактериологическое исследование; исследуемый материал — кровь; проводится только в лабораториях специального режима;
- 3) ПЦР-диагностика.

Специфическая профилактика: живая сыпнотифозная вакцина.

Этиотропная терапия: антибиотики — тетрациклины, фторхинолоны.

К наиболее распространенным риккетсиозам относят и эндемический (крысино-блошинный) тиф. Возбудитель — *R. typhi*. Источник инфекции — крысиные блохи, вши, гамазовые клещи. Пути заражения — трансмиссивный, воздушно-капельный.

Патогенез и клинические проявления заболевания сходны с эпидемическим сыпным тифом.

R. typhi имеют видоспецифический антиген, по которому их дифференцируют от других риккетсий.

Диагностика:

- 1) биологическая проба — заражение материалом от больных морских свинок;
- 2) серодиагностика — РСК, ИФ.

Нужно сказать и о ку-лихорадке. Возбудитель — *C. burneti*. Источник инфекции — домашний скот. Пути передачи — алиментарный, контактно-бытовой.

Это мелкие палочковидные или кокковидные образования, окрашивающиеся по Романовскому—Гимзе в ярко-розовый цвет. Они образуют *L*-формы. Культивируются в желточном мешке куриного эмбриона.

Имеют два антигена: растворимый и корпускулярный.

Устойчивы к факторам внешней среды.

После проникновения *C. burneti* в организм возникает риккетсемия. Размножение микроорганизмов происходит в гистиоцитах и макрофагах, после разрушения которых отмечаются генерализация процесса и токсемия. В процессе инфекции развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа, формируется напряженный иммунитет.

Заболевание характеризуется неясной клинической картиной.

Диагностика:

- 1) серологическое исследование (РСК, РПГА);
- 2) кожно-аллергическая проба (как ретроспективный метод диагностики).

Специфическая профилактика: живая вакцина М-44.

Лечение: антибиотики — тетрациклины, макролиды.

ЛЕКЦИЯ № 23. Возбудители ОРВИ

1. Вирусы гриппа

Относятся к семейству ортомиксовирусов. Выделяют вирусы гриппа типов А, В и С.

Вирус гриппа имеет сферическую форму, диаметр 80—120 нм. Нуклеокапсид спиральной симметрии, представляет собой рибонуклеопротеиновый тяж (белок *NP*), уложенный в виде двойной спирали, которая составляет сердцевину вириона. С ней связаны РНК-полимераза и эндонуклеазы. Сердцевина окружена мембраной, состоящей из белка М, который соединяет рибонуклеопротеиновый тяж с двойным липидным слоем внешней оболочки. Среди белков суперкапсидной оболочки большое значение имеют два:

- 1) нейраминидаза — рецепторный белок, обеспечивающий проникновение вируса в клетку;
- 2) гемагглютинин. Выполняет рецепторную функцию, обладает сродством с гликопротеидами рецепторов клеток слизистой оболочки дыхательного тракта.

Геном вируса представлен минус-нитевой фрагментированной молекулой РНК. Репликация ортомиксовирусов первично реализуется в цитоплазме инфицированной клетки. Синтез вирусной РНК осуществляется в ядре. Клетки хозяина обеспечивают вирус новыми РНК-транскриптами, 5'-концы которых используются для кэпирования 5'-окончаний вирусной матричной РНК.

Вирусы гриппа А, В и С отличаются друг от друга по типоспецифическому антигену, связанному с белками М и *NP*. Более узкую специфичность вируса типа А определяет гемагглютинин (Н-антиген). Отмечается высокая антигенная изменчивость в пределах рода.

Изменчивость Н-антигена определяет:

- 1) антигенный дрейф — изменения Н-антигена, вызванные точечными мутациями в гене, контролирующем его образование;
- 2) антигенный шифт — полная замена гена, в основе которой лежит рекомбинация между двумя генами.

Первоначально возбудитель реплицируется в эпителии верхних отделов дыхательных путей, вызывая гибель инфицирован-

ных клеток. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус проникает в кровоток. Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров с повышением их проницаемости. В тяжелых случаях наблюдают обширные геморрагии в легких, миокарде и различных паренхиматозных органах.

Основные симптомы включают в себя быстрое повышение температуры тела с сопутствующими миалгиями, насморком, кашлем, головными болями.

Возбудитель распространен повсеместно, увеличение заболеваемости наблюдают в холодные месяцы. Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный. Наиболее восприимчивы дети и лица преклонного возраста.

Лабораторная диагностика:

- 1) экспресс-диагностика — определение антигенов вируса в цитоплазме эпителия носа и носоглотки в мазках-отпечатках методом ИФА;
- 2) заражение культур клеток или куриных эмбрионов отделяемым носа, мокротой или смывами из носоглотки (получают в первые дни болезни);
- 3) серодиагностика (РСК, РТГА, реакция ингибирования активности фермента).

Специфическая профилактика:

- 1) для пассивной иммунизации — противогриппозный иммуноглобулин человека;
- 2) для активной иммунизации — живые и инактивированные вакцины.

Лечение: производные амантадина (ремантадин).

2. Парагрипп. РС-вирусы

Вирус парагриппа и РС-вирус относятся к семейству *Paramyxoviridae*.

Это вирусы сферической формы со спиральным типом симметрии. Средний размер вириона 100—800 нм. Имеют суперкапсидную оболочку с шиповидными отростками. Геном представлен линейной несегментированной молекулой РНК. РНК связана с мажорным (NP) белком.

Оболочка содержит три гликопротеида:

- 1) HN, обладающий гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью;

- 2) F, ответственный за слияние и проявляющий гемолитическую и цитотоксическую активность;
- 3) М-белок, формирующий внутренний слой вирусной оболочки.

Репликация вирусов полностью реализуется в цитоплазме клеток хозяина. Вирус парагриппа человека относится к роду *Parainfluenzavirus*. Для вирусов характерно наличие собственной РНК-зависимой РНК-полимеразы (транскриптазы).

На основании различий антигенной структуры HN, F и NP-белков вирусов парагриппа человека выделяют четыре основных серотипа. Типы 1, 2 и 3 антигенно родственны и перекрестно реагируют с антигеном к вирусу эпидемического паротита. Вирусы типа 4 не имеют выраженного антигенного родства.

Возбудитель репродуцируется в эпителии верхних отделов дыхательных путей, откуда проникает в кровоток, вызывая вирусемию.

Клинические проявления у взрослых чаще всего протекают в форме катаров верхних отделов дыхательных путей. У детей клиническая картина является более тяжелой, часто с симптомами интоксикации. Наиболее тяжело заболевание протекает у детей раннего возраста.

Основной путь передачи вируса парагриппа — воздушно-капельный. Источником инфекции является больной (или вирусоноситель).

Лабораторная диагностика:

- 1) экспресс-диагностика — выявление антигенов в клетках носовых ходов с помощью ИФА;
- 2) выделение возбудителя в монослоях культур почек эмбриона человека или обезьян;
- 3) серодиагностика (РСК, РН, РТГА с парными сыворотками больных людей).

Лечение: средства специфической лекарственной терапии отсутствуют.

Специфическая профилактика не применяется.

РС-вирус — основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Относится к роду *Pneumovirus*.

Характеризуется низкой устойчивостью, вирионы склонны к самораспаду, в очищенном виде проявляют выраженный полиморфизм. Выделяют три малых типа РС-вируса, антигенные раз-

личия между которыми обуславливает специфический поверхностный антиген.

Возбудитель реплицируется в эпителии воздухоносных путей, вызывая гибель зараженных клеток, проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, что объясняет высокую частоту вторичных бактериальных инфекций.

РС-вирус вызывает ежегодные эпидемические инфекции дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста; заражение взрослых возможно, но течение инфекции у них легкое или бессимптомное. Основной путь передачи — воздушно-капельный.

После выздоровления формируется нестойкий иммунитет.

Лабораторная диагностика:

1) экспресс-диагностика — определение антигенов вируса в носовом отделяемом с помощью ИФА;

2) специфические антигены выявляют в РСК и РН.

Этиотропная терапия не разработана.

3. Аденовирусы

Семейство *Adenoviridae* включает в себя два рода — *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих) и *Aviadenovirus* (вирусы птиц); в состав первого входит около 80 видов (сероваров), второго — 14.

В семейство объединены вирусы с голым капсидом (отсутствует внешняя оболочка), кубическим типом симметрии. Размер вириона 60—90 нм. Геном представлен линейной молекулой двухнитевой ДНК.

Зрелый вирус состоит из 252 капсомеров, включающих в себя:

1) гексоны, содержащие типоспецифические антигенные детерминанты, действующие при высвобождении гексонов в составе вириона, ответственные за проявление токсического эффекта;

2) пентоны, содержащие малые антигены вируса и реактивный растворимый антиген семейства, обуславливающие гемагглютинирующие свойства вирусов.

Антигенная структура:

1) поверхностные антигены структурных белков (видо- и типоспецифичные);

2) антигены гексонов (группоспецифичные);

3) комплементсвязывающий антиген (идентичный для различных серотипов).

Основные пути передачи — воздушно-капельный и контактный. Симптоматика поражений обусловлена репродукцией возбудителя в чувствительных тканях. По типу поражений чувствительных клеток выделяют три типа инфекций:

- 1) продуктивную (литическую). Сопровождается гибелью клетки после выхода дочерней популяции;
- 2) персистирующую. Наблюдается при замедлении скорости репродукции, что дает возможность тканям восполнять потерю инфицированных клеток за счет нормального деления неинфицированных клеток;
- 3) трансформирующую. В культуре ткани происходит превращение клеток в опухолевые.

Основные клинические проявления аденовирусных инфекций.

1. Наиболее часто — ОРВИ, протекающие по типу гриппоподобных поражений. Пик заболеваемости приходится на холодное время года. Вспышки возможны в течение всего года.

2. Фарингоконъюнктивиты (фарингоконъюнктивальная лихорадка). Пик заболеваемости приходится на летние месяцы; основным источником инфекции — вода бассейнов и природных водоемов.

3. Эпидемический кератоконъюнктивит. Поражения обусловлены инфицированием роговицы при травмах либо проведении медицинских манипуляций. Возможны эрозии роговицы вплоть до потери зрения.

4. Инфекции нижних отделов дыхательных путей.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение возбудителя инокуляцией в культуры эпителиальных клеток человека; исследуемый материал — отделяемое носа, зева, конъюнктивы, фекалии;
- 2) выявление антигенов вирусов в клетках иммунофлюоресцентной микроскопией;
- 3) РСК, РТГА и РН цитопатического эффекта в культуре клеток.

Лечение: средства специфической лекарственной терапии отсутствуют.

Специфическая профилактика: живые вакцины, включающие в себя ослабленные вирусы доминирующих серотипов.

4. Риновирусы

Относятся к семейству *Picornaviridae*.

Вирионы имеют сферическую форму и кубический тип симметрии. Размер 20—30 нм. Геном образован положительной мо-

лекулой РНК, которая не сегментирована. Величина молекулы невелика. Молекула РНК связана с одной молекулой белка. Капсидная оболочка состоит из 32 капсомеров и 3 крупных полипептидов. Суперкапсидной оболочки нет.

Репликация вируса осуществляется в цитоплазме. Сборка клеток хозяина, заполнение капсида также осуществляются в цитоплазме; высвобождение вируса сопровождается лизисом клетки.

Вирусы теряют свои инфекционные свойства в кислой среде. Хорошо сохраняются при низких температурах. Необходимая для репликации температура равна 33 °С, ее повышение выше 37 °С блокирует последнюю стадию размножения.

Риновирусы разделяют на две большие группы по способности к репродукции в клетках:

- 1) вирусы группы Н. Размножаются и вызывают цитопатические изменения в ограниченной группе диплоидных клеток, человеческого эмбриона и специальной линии (К) клеток HeLa;
- 2) вирусы группы М. Размножаются и вызывают цитопатические изменения в клетках почек обезьян, эмбриона человека и различных перевиваемых клеточных линиях человеческих клеток.

В оптимальных условиях культивирования проявляется цитопатическое действие.

Антигенная структура:

- 1) по структуре единственного типоспецифического антигена выделяют 113 иммунологически разнородных групп; группоспецифический антиген отсутствует;
- 2) у человека риновирусная инфекция вызывает выработку нейтрализующих антигенов и состояние невосприимчивости.

Основной путь передачи — воздушно-капельный, резервуар — больной человек (выделяет возбудитель в течение 1—2 дней до появления симптомов и 2—3 дней после начала заболевания).

Риновирусы локализуются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа с обильными выделениями, а у детей — и слизистой оболочки бронхов, вызывая насморк, бронхиты, бронхопневмонии.

После перенесенного заболевания остается непродолжительный иммунитет, который эффективен только против гомологичного штамма. Он определяется секреторными иммуноглобулинами типа IgA.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение вирусов на культурах клеток, зараженных отделяемым носовых ходов;
- 2) экспресс-диагностика — иммунофлюоресцентный метод; позволяет обнаружить вирусный антиген в цитоплазме эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Лечение: средства специфической противовирусной терапии отсутствуют, лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика: иммунопрофилактику не проводят из-за большого числа серологических вариантов возбудителя.

5. Реовирусы. РС-вирусы

Реовирусы относятся к семейству *Reoviridae*.

Вирионы сферической формы, диаметр 60—80 нм. Капсид построен по икосаэдрическому типу симметрии. Двунитевая РНК состоит из десяти фрагментов. В составе внутреннего и наружного капсидов восемь отдельных белков. Один из белков наружного капсида ответствен за связывание со специфическими клеточными рецепторами, с помощью другого вирус проникает в клетку хозяина.

Репликация вирусов происходит в цитоплазме клеток хозяина.

Реовирусы культивируются в различных культурах клеток. Цитопатическое действие появляется поздно и напоминает неспецифическую дегенерацию клеточного монослоя.

Различают три серотипа реовирусов. Они имеют общий комплекс связывающий антиген и типоспецифические антигены (белок наружного капсида). Вирусы обладают гемагглютинирующей активностью.

Основной путь передачи — воздушно-капельный.

Реовирусы первично репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки рта, глотки, тонкой кишки, регионарных лимфатических узлов, откуда они попадают в лимфу и кровь. Вирусы способны проходить через плаценту и оказывать эмбриопатическое действие.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение вируса в культуре клеток и у новорожденных мышей;
- 2) идентификация вируса — в реакции нейтрализации и РТГА;
- 3) серодиагностика (РТГА).

Специфическая профилактика и этиотропная терапия не разработаны.

РС-вирус. Относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Pneumovirus*.

В семейство включены «одетые» вирусы со спиральной симметрией, геном которых образует линейная несегментированная молекула РНК, связанная с мажорным (NP) белком; средний размер вириона 100—800 нм.

Оболочка содержит:

- 1) HN-гликопротеид. Обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью;
- 2) F-гликопротеид. Ответствен за слияние. Проявляет гемолитическую и цитотоксическую активность;
- 3) М-белок. Формирует внутренний слой вирусной оболочки.

Репликация вирусов полностью реализуется в цитоплазме клеток хозяина.

В зараженных клеточных культурах выделяют два антигена:

- 1) антиген А устойчив к обработке эфиром, индуцирует синтез нейтрализующих и комплементсвязывающих антигенов;
- 2) антиген В индуцирует синтез комплементсвязывающих антигенов.

РС-вирус — основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Возбудитель реплицируется в эпителии воздухоносных путей, вызывая гибель зараженных клеток.

РС-вирус характеризуется низкой устойчивостью, вирионы склонны к самораспаду, в очищенном виде проявляют выраженный полиморфизм, принимая несколько форм.

После выздоровления формируется нестойкий иммунитет.

Основной путь передачи — воздушно-капельный.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение РС-вируса на клеточных линиях человека;
- 2) экспресс-диагностика — определение антигена вируса в носовом отделяемом и клетках слизистой оболочки с помощью ИФА;
- 3) выделение специфических антигенов в РСК и РН.

Лечение: этиотропная терапия отсутствует. Лечение симптоматическое.

Специфической профилактики нет.

ЛЕКЦИЯ № 24. Возбудители вирусных воздушно-капельных инфекций

1. Вирусы кори и паротита

Вирус эпидемического паротита и вирус кори относятся к семейству *Paramixoviridae*.

Вирионы имеют сферическую форму диаметром 150—200 нм. В центре вириона расположен нуклеокапсид со спиральным типом симметрии, окруженный внешней оболочкой с шиповидными отростками. Вирусная РНК представлена односпиральной минус-нитью. Нуклеокапсид покрыт матриксным белком, который состоит из двух липидных слоев и трех вирусных специфических белков.

Вирус эпидемического паротита относится к роду *Paramyxovirus*. Вирусная инфекция характеризуется преимущественным поражением околоушных слюнных желез и способностью вызывать эпидемические вспышки.

Антигенная структура:

- 1) внутренний NP-протеин;
- 2) поверхностные NH- и F-гликопротеины.

Первоначально возбудитель репродуцируется в эпителии носоглотки, затем проникает в кровоток и в период вирусемии проникает в различные органы: околоушные железы, яички, яичники, поджелудочную, щитовидную железы, головной и другие органы. Также возможна первичная репродукция в эпителии околоушных желез.

Основной путь передачи — воздушно-капельный.

Лабораторная диагностика: выделение вируса из спинномозговой жидкости, слюны и пунктатов желез и культивирование на куриных эмбрионах и культурах клеток фибробластов кур.

Средства специфической лекарственной терапии отсутствуют.

Специфическая профилактика:

- 1) живая и убитая вакцина;
- 2) специфический иммуноглобулин.

Вирус кори относится к роду *Morbillivirus*.

Антигенная структура:

- 1) гемагглютинин (H);
- 2) пептид F;
- 3) нуклеокапсидный белок (NP).

Основные пути передачи — воздушно-капельный, реже контактный.

Первоначально вирус размножается в эпителии верхних отделов дыхательных путей и регионарных лимфатических узлах, а затем проникает в кровоток. Вирусемия носит кратковременный характер. Возбудитель гематогенно разносится по всему организму, фиксируясь в ретикулоэндотелиальной системе. Активность иммунных механизмов, направленных на уничтожение инфицированных клеток, приводит к высвобождению вируса и развитию второй волны вирусемии. Тропность возбудителя к эпителиальным клеткам приводит к вторичному инфицированию конъюнктивы, слизистых оболочек дыхательных путей и полости рта. Циркуляция в кровотоке и формирующиеся защитные реакции обуславливают повреждение стенок сосудов, отек тканей и некротические изменения в них.

Лабораторная диагностика:

- 1) обнаружение многоядерных клеток и антигенов возбудителя (в реакции иммунофлюоресценции) в отделяемом носоглотки;
- 2) выделение вируса на первично-трипсинизированных культурах клеток почек обезьян или эмбриона человека;
- 3) выявление нарастания титров антигенов в период реконвалесценции.

Лечение: средства специфической терапии отсутствуют.

Специфическая профилактика:

- 1) противокоревой иммуноглобулин человека;
- 2) живая аттенуированная вакцина.

2. Вирус герпеса

Семейство *Herpesviridae* включает в себя подсемейства:

- 1) *α-herpesviruses* (I и II типов, герпес-зостер);
- 2) *β-herpesviruses*;
- 3) *γ-herpesviruses*.

Относятся к ДНК-овым вирусам. ДНК двухнитевая, линейная. Геном состоит из двух фрагментов: длинного и короткого. Нить

ДНК намотана на центральную белковую культуру. Капсидная оболочка построена из простых белков, имеет кубический тип симметрии. Имеется суперкапсидная оболочка (липидная мембрана со слоем гликопротеидов), неоднородная по строению, образует шиповидные отростки.

Герпес-вирусы относительно нестабильны при комнатной температуре, термолабильны и быстро инактивируются растворителями и детергентами.

α -герпес типа I вызывает афтозный стоматит в раннем детском возрасте, лабиальный герпес, реже — герпетический кератит и энцефалит.

α -герпес типа II вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных, является предрасполагающим фактором к развитию рака шейки матки.

Герпес-зостер является возбудителем опоясывающего лишая и ветряной оспы. Это типичная герпес-вирусная инфекция. Клинически проявляется появлением пузырьков на коже по ходу ветвей соответствующих нервов. Заболевание протекает тяжело, но быстро наступает выздоровление.

После перенесенной инфекции остается пожизненный иммунитет. Однако возможны рецидивы болезни, связанные с персистенцией вируса в нервных ганглиях.

После перенесенного герпес-вирусного заболевания вирус пожизненно персистирует в нервных ганглиях (чаще тройничного нерва). При снижении защитных сил организма происходит развитие вирусной инфекции.

β -герпес (цитомегаловирус) при размножении в клетках культуры вызывает цитопатические изменения. Имеет сродство с клетками слюнных желез и почек, вызывая в них образование крупных многоядерных включений. При развитии заболевания имеют место вирусемия, поражение внутренних органов, костного мозга, ЦНС, развитие иммунопатологических заболеваний.

γ -герпес-вирус (вирус Эпштейна-Бара) вызывает инфекционный мононуклеоз. Может являться предрасполагающим фактором в развитии опухолей.

Диагностика:

1. α -герпес-вирус:

- 1) выявление характерных многоядерных гигантских клеток с тельцами включений в соскобах из области поражений;
- 2) культивирование в куриных эмбрионах;

- 3) биологическая проба;
 - 4) серологические исследования (РСК, ИФА);
 - 5) метод прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антигенами.
2. β -герпес-вирус:
- 1) обнаружение крупных цитомегаловирусных клеток в моче и слюне;
 - 2) культивирование в культуре фибробластов эмбриона человека;
 - 3) серологическое исследование (РСК);
 - 4) иммунофлюоресценция.
3. γ -герпес-вирус:
- 1) выделение вируса в культуре фибробластов;
 - 2) микроскопия мазков осадка мочи, слюны для выявления типичных гигантских клеток;
 - 3) серологические методы (РСК, РПГА и РН).
- Лечение:
- 1) противовирусные препараты (ацикловир);
 - 2) интерферон.

3. Вирус краснухи

Относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*.

Это сферические оболочечные вирусы с икосаэдральным нуклеокапсидом, заключенным в липидную оболочку. Средняя величина рубивирусов — 60 нм. Поверхность вирусов покрыта гликопротеиновыми спиккулами, содержащими гемагглютинины.

Геном образует однонитевая молекула +РНК. РНК сохраняет инфекционность после выделения ее из вириона. Репликативный цикл реализуется в цитоплазме клеток, где выявляются эозинофильные включения. После адсорбции и депротенинизации вирусная РНК выполняет функцию матричной РНК (мРНК) для синтеза вирусных протеинов, образующихся путем протеолитического «нарезания» полипротеина.

Вирус краснухи имеет два антигена:

- 1) нуклеопротеид, связанный с капсидом;
- 2) белок суперкапсидной оболочки.

Вирус представлен одним серотипом, обладающим гемагглютинирующей, гемолитической и слабовыраженной нейраминидазной активностью.

У человека вирус вызывает краснуху — острое инфекционное заболевание, обычно наблюдаемое у детей.

Краснуха — высококонтагиозная, широко распространенная инфекция; источник — больной человек; основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный. При выздоровлении формируется пожизненная невосприимчивость.

Патогенез типичной формы включает в себя развитие острых воспалительных реакций в верхних отделах дыхательных путей и циркуляцию возбудителя в кровотоке с последующим поражением различных органов, включая плаценту при беременности.

Характерный признак заболевания — пятнисто-папулезная сыпь бледно-розового цвета, наиболее обильная на разгибательных поверхностях конечностей, спине и ягодицах. Через 2—3 дня кожные элементы исчезают, не оставляя пигментации и шелушения. Взрослые переносят краснуху тяжелее: температура может достигать 39 °С, возможны сильные головные боли и миалгии, выраженные катары слизистой оболочки носа и конъюнктивы.

Наибольшую опасность представляет инфицирование плода во время беременности — при этом наблюдают формирование множественных пороков (катаракты, пороков сердца, микроцефалии и глухоты).

Вирус малоустойчив во внешней среде, погибает при воздействии физических и химических факторов.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение возбудителя в культурах клеток человеческого эмбриона;
- 2) серологическая диагностика (РСК, РТГА) методами ИФА и РИА, РН.

Лечение:

- 1) средства этиотропной терапии отсутствуют;
- 2) беременным, контактировавшим с больным, профилактически вводят специфический иммуноглобулин.

Специфическая профилактика: живая аттенуированная вакцина; иммунизацию женщин детородного возраста следует проводить лишь при отсутствии беременности.

ЛЕКЦИЯ № 25. Энтеровирусные инфекции

1. Вирус полиомиелита

Относится к семейству *Picornaviridae*, роду энтеровирусов.

Это относительно небольшие вирусы с икосаэдральной симметрией. Средний размер вирусных частиц — 22—30 нм. Устойчивы к действию жировых растворителей. Геном образует не-сегментированная молекула +РНК. Экстрагированная РНК сохраняет инфекционность даже после удаления молекулы белка под действием протеаз.

Каждая вирусная частица состоит из капсида, построенного из 60 субъединиц и содержащего 4 полипептида одной молекулы VPg, соединенной с РНК.

Репликация осуществляется в цитоплазме; репродукционные процессы обычно занимают не более нескольких часов и устойчивы к действию ингибиторов синтеза клеточной РНК. Первая стадия (после депротенинизации) — синтез +РНК и вирусных белков, которые транслируются в единую полипептидную нить. Сборка клеток хозяина, заполнение капсида также осуществляются в цитоплазме. Выход вируса сопровождается лизисом клетки.

Вирусы кислотоустойчивы и относительно стабильны при низких значениях рН, что позволяет им выживать в кислой среде желудка, а отсутствие оболочки делает их резистентными к действию желчных кислот.

Антигенная структура полиовирусов стабильна, возможны лишь редкие серологические вариации.

Возбудители высококонтагиозны, особенно при наличии большого скопления людей и нарушениях элементарных санитарных правил и гигиены. Основной механизм передачи — фекально-оральный.

Все полиовирусы вызывают полиомиелит — острую инфекцию с поражением нейронов продолговатого мозга и передних рогов спинного мозга.

Первичный очаг размножения локализован в эпителии рта, глотки, тонкой кишки, а также в лимфоидных тканях кольца Пи-

рогова и пейеровых бляшках. Возможно вторичное проникновение вируса из эпителия слизистых оболочек в лимфоидные ткани и кровотоки (первичная вирусемия), а затем и в различные органы, исключая ЦНС.

При наличии сывороточных антигенов дальнейшая диссеминация возбудителя прекращается (абортная инфекция), в противном случае развивается вторичная вирусемия и возбудитель попадает в ЦНС. Нейроны передних рогов спинного мозга, продолговатого мозга и варолиева моста несут рецепторы для полиовирусов.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение возбудителя в первичных культурах ткани или культурах клеток HeLa, Нер-2, СОЦ; индикацию возбудителя осуществляют по цитопатическому эффекту и его нейтрализации типовой антисывороткой;
- 2) серологические исследования включают в себя определение антигенов в сыворотке и спинномозговой жидкости; выявление высоких титров IgM указывает на наличие инфекции.

Лечение: средства специфической противовирусной терапии отсутствуют; проводят симптоматическое лечение и предупреждают развитие вторичных бактериальных инфекций.

Специфическая профилактика:

- 1) живая (аттенуированная) вакцина;
- 2) убитая вирусная вакцина.

2. ЕСНО-вирусы. Вирусы Коксаки

Относятся к семейству *Picornaviridae*, роду энтеровирусов.

Строение вириона такое же, как у вируса полиомиелита.

ЕСНО вирусы выделены в особую группу кишечных вирусов вследствие полного отсутствия патогенного действия на лабораторных животных. Выделяют 34 серовара; разделение основано на свойствах специфического антигена вирусного капсида, нейтрализуемого типоспецифическими антигенами. 12 серотипов способны к гемагглютинации, некоторые серотипы спонтанно элюируют.

Групповой специфический антиген отсутствует. Некоторые типоспецифические антигены обладают определенной перекрестной реактивностью.

Заражение ЕСНО-вирусами происходит фекально-оральным путем, реже ингаляционно. Как правило, возбудитель не диссемирует из очага первичной инфекции; реже он распространяется гематогенно, а при тяжелых формах его можно выделить из пораженного органа.

ЕСНО-вирусы вызывают:

- 1) ОРВИ и лихорадку неясного генеза;
- 2) асептические менингиты (протекают относительно легко и не вызывают осложнений);
- 3) восходящие параличи и энцефалиты, напоминающие поражения, вызываемые полиовирусами;
- 4) лихорадочное состояние, сопровождающееся кореподобными высыпаниями.

После перенесенного заболевания формируется гуморальный типоспецифический иммунитет, продолжительность которого колеблется в разных пределах.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение возбудителя проводят заражением клеток почек обезьян материалом из спинномозговой жидкости и фекалий;
- 2) серодиагностика — обнаружение антигенов (в парных сыворотках, забираемых в начале болезни и на 2—3 неделе); для выявления используют реакции РН, РСК и РТГА.

Лечение и профилактика: средства терапии и эффективной профилактики ЕСНО-вирусных инфекций отсутствуют; лечение поражений симптоматическое.

Вирусы Коксаки — типичные пикорнавирусы.

По биологическим свойствам выделяют:

- 1) вирусы группы А. Вызывают диффузный миозит с воспалением и очаговым некрозом поперечно-полосатых мышц;
- 2) вирусы группы В. Вызывают поражения ЦНС (очаговые дегенерации, параличи), некроз скелетной мускулатуры и иногда миокарда, воспалительные поражения селезенки и др.

Каждая группа включает в себя серовары: группа А — 24, группа В — 6. Разделение основано на свойствах типоспецифического антигена. Серовары не содержат группоспецифического антигена.

Некоторые вирусы Коксаки способны вызывать гемагглютинацию эритроцитов человека.

Основные механизмы передачи — фекально-оральный и контактный (через отделяемое носоглотки).

Инфекционный процесс, вызванный вирусами Коксаки, сопровождается синтезом типоспецифических антигенов, обнаруживаемых в сыворотке через неделю после начала заболевания.

Лабораторная диагностика:

- 1) заражение культуры клеток и мышат-сосунков; материал — смывы и мазки из носоглотки, содержимое кишечника;
- 2) гемагглютинирующие варианты выявляют с помощью РТГА, характеризующейся типоспецифичностью;
- 3) принадлежность к сероварам определяют в РСК или РИ с типоспецифическими антисыворотками.

Специфической профилактики нет.

Этиотропная терапия отсутствует.

ЛЕКЦИЯ № 26. ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)

1. Структура

ВИЧ относится к семейству ретровирусов.

Вирион имеет сферическую форму, диаметром 100—150 нм. Кубический тип симметрии. Наружная (суперкапсидная) оболочка вируса состоит из бимолекулярного слоя липидов, который имеет происхождение из клеточной мембраны клетки хозяина. Из нее выступают шипы двух типов:

- 1) gp 120 (обладает рецепторной функцией);
- 2) gp 41 (обладает якорной функцией).

В эту мембрану встроены рецепторные образования. Под наружной оболочкой располагается сердцевина вируса (кор), которая имеет форму усеченного конуса. Промежуток между наружной вирусной мембраной и сердцевиной вируса заполнен матричным белком. Внутри сердцевины располагаются две одинаковые молекулы вирусной РНК, связанные с низкомолекулярными белками р6 и р7.

Каждая молекула РНК содержит девять генов ВИЧ:

- 1) структурные (три гена);
- 2) регуляторные (три гена, они не кодируют структурных компонентов вируса, но, попав в клетку, кодируют образование веществ, которые либо угнетают активность структурных генов, либо активируют);
- 3) дополнительные (три гена, они содержат информацию, необходимую для продукции белков, которые управляют способностью вируса инфицировать клетку, реплицироваться и вызывать заболевание).

Выделяют три группы структурных генов:

- 1) gag (кодируют образование структурных белков сердцевины вируса);
- 2) pol (направляют синтез белков — вирусных ферментов);
- 3) env (кодируют синтез оболочечных белков gp 120 и gp 41).

Концы каждой молекулы РНК содержат дублированную последовательность РНК. Эти участки действуют как переключатели для управления процессом вирусной транскрипции, взаимодействуя с белками ВИЧ или белками клетки хозяина.

Кроме РНК, там же находятся вирусные ферменты:

- 1) обратная транскриптаза; осуществляет синтез вирусной ДНК с молекулы вирусной РНК;
- 2) протеаза; участвует в «нарезании» предшественников вирусных белков при созревании новой вирусной частицы;
- 3) эндонуклеаза (интеграза); производит встраивание вирусной ДНК в геном клетки хозяина, в результате чего образуется провирус.

Антигенными свойствами обладают:

- 1) белки сердцевин;
- 2) оболочечные гликопротеины. Характеризуются высоким уровнем антигенной изменчивости, который определяется высокой скоростью замен нуклеотидов.

Интенсивная антигенная изменчивость ВИЧ происходит в организме больных в ходе инфекции и у вирусоносителей. Она дает возможность вирусу «скрыться» от специфических антител и факторов клеточного иммунитета, что приводит к хронизации инфекции.

В обычных культурах клеток ВИЧ не культивируется. Для культивирования используется культура Т-лимфоцитов с хелперной функцией.

2. Патогенез и иммунологические нарушения

В организме вирусы взаимодействуют с CD—4 рецепторами, которые располагаются на поверхности иммунокомпетентных клеток — лимфоцитов, макрофагов. Взаимодействие вируса с клеткой-мишенью включает в себя четыре стадии:

- 1) адсорбцию к CD—4 рецепторам;
- 2) прокол клетки и эндоцитоз;
- 3) депротенинизацию с участием протеинкиназы клетки хозяина;
- 4) синтез ДНК на матрице РНК с участием обратной транскриптазы.

ДНК вируса включается в геном клетки, затем происходит синтез вирусных компонентов — белков, затем — самосборка вириона и его отпочкование, в ходе которого вирус приобретает суперкапсид.

Взаимодействие вируса с клеткой может быть различным:

- 1) вирус может персистировать в клетке, ничем себя не проявляя, у него может отсутствовать синтез нуклеиновых кислот и белков;
- 2) медленное размножение и отпочкование вируса и инфицирование новых клеток;
- 3) быстрое размножение вируса в клетке, гибель ее и выход вируса.

Инфекция начинается с внедрения вируса в организм человека. Патогенез ВИЧ-инфекции включает в себя пять основных периодов:

- 1) инкубационный период продолжается от инфицирования до появления антител и составляет от 7 до 90 дней. Вирус размножается экспоненциально. Никаких симптомов не наблюдается. Человек становится заразным через неделю;
- 2) стадия первичных проявлений характеризуется взрывообразным размножением вируса в различных клетках, содержащих CD-4 рецептор. В этот период начинается сероконверсия. Клинически эта стадия напоминает любую острую инфекцию: наблюдаются головная боль, лихорадка, утомляемость, может быть диарея, единственным настораживающим симптомом является увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Эта стадия продолжается 2—4 недели;
- 3) латентный период. В этот период вирус замедляет свою репликацию и переходит в состояние персистенции. Латентный период длится 5—10 лет. Единственным клиническим симптомом является лимфаденопатия — увеличение практически всех лимфоузлов. Уменьшается количество Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам, исчезают реакции гиперчувствительности замедленного типа;
- 4) СПИД-ассоциированный комплекс (пре-СПИД). Вирус начинает интенсивно размножаться во всех тканях и органах, взрывообразно реплицироваться с повреждением клеток. Наиболее сильно повреждаются Т-хелперы, происходит полная их деструкция, что приводит к дерегуляции всей иммунной системы, резко снижается иммунитет (как гуморальный, так и клеточный);
- 5) собственно СПИД. Наблюдается полное отсутствие иммунного ответа. Длительность — примерно 1—2 года, непосредственной причиной смерти являются вторичные инфекции.

3. Эпидемиология. Диагностика. Лечение

Источниками вируса являются больные и вирусоносители.

Пути передачи вируса:

- 1) заражение при половом контакте;
- 2) парентеральное заражение кровью при гемотрансфузиях, медицинских манипуляциях, операциях;
- 3) передача новорожденным через плаценту, в родовых путях, при грудном вскармливании.

Возможно заражение в парикмахерских, при пользовании зубными щетками, нанесении татуировок.

ВИЧ присутствует у больного человека во всех клетках, где есть CD-4 рецепторы — это Т-хелперы, тканевые макрофаги, в клетках кишечника, слизистых и т. д. У инфицированного человека вирус выделяется со всеми биологическими жидкостями: максимальное количество его находится в крови и в семенной жидкости. Среднее количество вируса — в лимфе, ликворе, отделяемом влагалища. Еще меньше вируса в молоке кормящей матери, слюне, слезах, поте. Содержание вируса в них таково, что этого недостаточно, чтобы вызвать инфекцию.

Основные группы риска — наркоманы, пациенты с гемофилией, гомосексуалисты, проститутки.

ВИЧ характеризуется низкой устойчивостью к воздействию физических и химических факторов. Нагревание при 560 °С в течение 30 мин приводит к снижению инфекционного титра вируса в 100 раз, а более высокие температуры быстро и полностью инактивируют вирус. Чувствителен к действию детергентов и дезинфектантов. ВИЧ устойчив к высушиванию. Его инфекционность сохраняется в течение 4—6 дней при комнатной температуре. Малочувствителен к действию УФ-излучения.

Лабораторная диагностика:

- 1) скрининг антител против ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (от начала второго периода и до смерти инфицированного). Если реакция положительная, ставится повторная с другой сывороткой и на более совершенной системе. Затем проводится иммуноблоттинг;
- 2) диагностикум ВИЧ-2 (при подозрении на ВИЧ-инфекцию и при отрицательных реакциях на ВИЧ-1);
- 3) заражение культур Т-хелперов. Вирус обнаруживают по цитопатическому действию, в серологических реакциях, по обратной транскриптазной активности;

4) гибридизационные тесты с использованием вирусоспецифических нуклеиновых зондов.

Лечение:

- 1) этиотропная терапия. Используют следующие препараты:
 - а) азидотимизин (инактивирует обратную транскриптазу вируса);
 - б) α -интерферон (удлиняет латентный период, подавляя репликацию);
- 2) иммуностимуляция: вводят интерлейкин-2, интерфероны и иммуноглобулины;
- 3) лечение опухолей, вторичных инфекций и инвазий.

Специфическая профилактика не разработана. Проводится испытание генно-инженерной вакцины, содержащей поверхностные гликопротеины вирусов.

ЛЕКЦИЯ № 27. Вирусные зоонозные инфекции

1. Вирус бешенства

Относится к семейству *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus*.

Рабдовирусы отличаются пулевидной формой, наличием оболочки, спиральной симметрией; геном образован РНК. Средние размеры вириона — 180×75 нм; один конец закруглен, другой плоский; поверхность выпуклая с шарообразными структурами. Сердцевина вириона симметрично закручена внутри оболочки по продольной оси частицы.

Вирусная оболочка состоит из двойного липидного слоя, включающего в себя внешние поверхностные гликопротеиновые структуры. Мембрану образуют поверхностный гликопротеин (G) и два негликозилированных белка (M_1 и M_2). Нуклеокапсид дополняют многочисленные копии протеина сердцевины (NP) и несколько копий вирусной транскриптазы; последнюю образуют большой (L) и малый (NS) протеины.

Репликативный цикл реализуется в цитоплазме клетки. Выход вирионов из клетки осуществляется путем почкования.

Антигенная структура:

- 1) нуклеопротеид — группоспецифический антигеном;
- 2) гликопротеид внешней оболочки — типоспецифический антиген, ответственный за инфекционную и гемагглютинирующую активность вируса.

Бешенство — острая инфекция ЦНС, сопровождающаяся дегенерацией нейронов головного и спинного мозга. Летальность для человека при отсутствии своевременного лечения составляет 100%.

Вирус проникает в организм человека через повреждения кожных покровов, как правило, при укусах больных животных. Репликация вируса осуществляется в мышечной и соединительной тканях, где он персистирует в течение недель или месяцев. Вирус мигрирует по аксонам периферических нервов в базальные ганглии и ЦНС, где размножается в клетках, в результате че-

го появляются цитоплазматические тельца Бабеша-Негри, содержащие вирусные нуклеокапсиды. Далее вирус мигрирует обратно по центробежным нейронам в различные ткани (включая слюнные железы).

Время продвижения вируса по нервным стволам соответствует инкубационному периоду заболевания. Его длительность может быть различной: минимальной (10—14 дней) при укусе в голову и лицо и более продолжительной (месяц и более) при укусах в конечности.

Резервуаром вируса в природе являются различные теплокровные животные. Человек является тупиковым звеном в циркуляции вируса, передача возбудителя от человека к человеку не наблюдается.

Диагностика:

- 1) внутримозговое заражение лабораторных мышей;
- 2) культивирование в культуре клеток почек хомяков.

Лечение:

- 1) антибиотики широкого спектра действия;
- 2) специфический антирабический иммуноглобулин;
- 3) лошадиная антирабическая сыворотка;
- 4) антирабическая вакцина.

Специфическая профилактика: антирабическая вакцина.

2. Флавивирuses

Семейство включает в себя около 50 вирусов.

Это сферические оболочечные вирусы с икосаэдральным нуклеокапсидом, заключенным в липидную оболочку. Средняя величина 37—50 нм.

Геном образует однонитевая молекула +РНК. РНК сохраняет инфекционность после выделения ее из вириона. При репликации образуется однородная мРНК. Полный геном флавивирусов транслируется в единственный полипротеин, впоследствии нарезаемый протеолитическими ферментами. После созревания дочерние популяции отпочковываются от клеточной или внутриклеточных мембран, служащих местом сборки.

Антигенная структура:

- 1) структурные белки (V); ответственны за гемагглютинацию, видовую специфичность и групповые антигенные связи;
- 2) неструктурный растворимый антиген.

Флавивирuses культивируют в куриных эмбрионах и культурах тканей.

Первичная репродукция вируса происходит в макрофагах и гистиоцитах, далее — в регионарных лимфоузлах.

Затем вирусы попадают в кровь, заносятся во внутренние органы, нервные клетки головного мозга, где происходит их репродукция.

После заболевания остается гуморальный типоспецифический иммунитет.

Семейство флавивирусов включает в себя различных представителей, вызывающих соответствующие заболевания:

- 1) вирус желтой лихорадки. Резервуар инфекции — обезьяны, переносчик — комары. Встречается в странах Южной Африки. Вирус проникает в кровоток, а затем в регионарные лимфатические узлы, где и размножается. Дочерние популяции вторично проникают в кровь и гематогенно диссеминируют в печень, селезенку, костный мозг и другие органы. Инфицирование клеток приводит к развитию воспалительных и некротических поражений;
- 2) вирус лихорадки Денге. Резервуаром инфекции являются больные люди и обезьяны, переносчиком — комары. С укусом переносчика вирус проникает в кровоток, реплицируется в регионарных лимфатических узлах и эндотелии капилляров, затем дочерние популяции вторично проникают в кровь, что сопровождается явлениями капилляротоксикоза;
- 3) вирус японского энцефалита. Резервуар возбудителя — дикие птицы, грызуны, крупный рогатый скот, лошади и свиньи; человек — тупиковый хозяин (при эпидемиях возможна трансмиссивная передача от человека человеку). Переносчики — комары рода *Culex*. После укуса вирус проникает в кровоток, а оттуда — в ЦНС, лимфоциты и паренхиматозные органы. Выход дочерних популяций сопровождается гибелью клеток;
- 4) вирус клещевого энцефалита. Резервуар и переносчик вируса — иксодовые клещи. Дополнительный резервуар — различные животные и птицы. После укусов человека инфицированными клещами возбудитель распространяется гематогенным и лимфогенным путями, проникая в ЦНС. Вирус поражает двигательные нейроны передних рогов шейного отдела спинного мозга, мозжечок и мягкую оболочку головного мозга.

Для специфической профилактики клещевого энцефалита применяют инактивированную вакцину. При укусе клеща вводят специфический иммуноглобулин.

Лабораторная диагностика:

- 1) выделение вируса заражением мышат-сосунков последующей идентификации в РТГА и РСК с наборами иммунных сывороток;
- 2) окончательная идентификация в реакции нейтрализации.

Лечение: средства этиотропной терапии отсутствуют.

ЛЕКЦИЯ № 28. Возбудители вирусных гепатитов

1. Вирус гепатита А

Вирус гепатита А относится к семейству пикорнавирусов, роду энтеровирусов.

Вирус гепатита А по морфологии сходен с другими представителями рода энтеровирусов. Геном образует однонитевая молекула +РНК; он содержит три основных белка. Не имеет суперкапсидной оболочки.

Антигенная структура: имеет один вирусспецифический антиген белковой природы.

Вирус обладает пониженной способностью к репродукции в культурах клеток. Репродукция вируса не сопровождается цитопатическим действием.

Вирус устойчив к действию физических и химических факторов.

Основной механизм передачи вируса гепатита А — фекально-оральный. Больной выделяет возбудитель в течение 2—3-й недели до начала желтушной стадии и 8—10 суток после ее окончания. Вирус патогенен только для человека.

Вирус гепатита А попадает в организм человека с водой или пищей, репродуцируется в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки и регионарных лимфоидных тканях. Затем возбудитель попадает в кровоток с развитием кратковременной вирусемии. Максимальные титры вируса в крови выявляют в конце инкубационного и в преджелтушном периодах. В это время возбудитель выделяется с фекалиями. Основная мишень для цитопатогенного действия — гепатоциты. Репродукция вируса в их цитоплазме приводит к нарушению внутриклеточных метаболических процессов и гибели клеток. Цитопатический эффект усиливают иммунные механизмы, в частности НК-клетки, синтез которых индуцируется вирусом.

Поражение гепатоцитов сопровождается развитием желтухи и повышением уровня трансаминаз. Далее возбудитель с желчью

попадает в просвет кишечника и выделяется с фекалиями, в которых отмечается высокая концентрация вируса.

Вирус гепатита А вызывает развитие острого высококонтагиозного заболевания, который может протекать субклинически или давать типичные клинические формы.

После перенесения клинически выраженной или бессимптомной инфекции формируется пожизненный гуморальный иммунитет.

Лабораторная диагностика:

- 1) определение содержания желчных пигментов и аминотрансфераз в сыворотке;
- 2) культивирование на лейкоцитарных или органных культурах;
- 3) ИФА и метод твердофазного РИА — для выявления антител (IgM), которые появляются в сыворотке крови уже в конце инкубационного периода и сохраняются в течение 2—3 месяцев после выздоровления. С середины желтушного периода вырабатываются IgG, которые сохраняются пожизненно;
- 4) молекулярно-генетические методы — обнаружение РНК-вируса в ПЦР.

Лечение: средства специфической противовирусной терапии отсутствуют, лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика: убитая вакцина на основе штамма CR 326.

2. Вирус гепатита В

Относится к семейству *Hepadnaviridae*. Это икосаэдральные, оболочечные ДНК-содержащие вирусы, вызывающие гепатиты у различных животных и человека. Геном образует неполная (с разрывом одной цепи) кольцевая двухнитевая молекула ДНК. В состав нуклеокапсида входят праймерный белок и ДНК полимеразы, ассоциированная с ДНК.

Для эффективной репликации необходим синтез вирусиндуцированной обратной транскриптазы, так как вирусная ДНК образуется на матрице РНК; в динамике процесса вирусная ДНК интегрирует в ДНК клетки.

Синтез ДНК и сборка вируса осуществляются в цитоплазме инфицированной клетки. Зрелые популяции выделяются отпочковыванием от клеточной мембраны.

Антигенная структура:

- 1) HBsAg (включает в себя два полипептидных фрагмента):
 - а) полипептид preS1 обладает выраженными иммуногенными свойствами; полученный методом генной инженерии полипептид может использоваться для приготовления вакцинных препаратов;
 - б) полипептид preS2 (полиглобулиновый рецептор, обуславливающий адсорбцию на гепатоцитах; способен взаимодействовать с сывороточным альбумином, в результате чего последний превращается в полиальбумин);
- 2) HBeAg (является нуклеопротеином, представлен единственным антигенным типом; его обнаруживают только в сердцевине вируса);
- 3) HBeAg (отщепляется от HBeAg вследствие прохождения его через мембрану гепатоцитов).

Заражение происходит при инъекциях инфицированной крови или препаратов крови; через загрязненные медицинские инструменты, половым путем и интранатально, возможно внутриутробное инфицирование.

Место первичной репликации вируса неизвестно; размножение в гепатоцитах наблюдают только через 2 недели после инфицирования. При этом репликативный цикл не сопровождается гибелью гепатоцитов. Во второй половине инкубационного периода вирус выделяют из крови, спермы, мочи, фекалий и секрета носоглотки. Патологический процесс начинается после распознавания вирусиндуцированных антигенов на мембранах гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, т. е. он обусловлен иммунными механизмами.

Клинические проявления варьируются от бессимптомной и безжелтушной форм до тяжелой дегенерации печени. Течение гепатита В более тяжелое, с постепенным началом, длительным инфекционным циклом, более высоким уровнем летальности, чем при гепатите А. Возможна хронизация процесса.

Лабораторная диагностика:

- 1) выявление вирусных антигенов иммунофлюоресцентным методом; материал — фекалии, кровь и биопсийный материал печени;
- 2) серологические исследования включают в себя определение антигенов и антител с помощью реагентов — HBsAg, HBeAg; антигенов к HBsAg, HBeAg, HBeAg и IgM к HBeAg;
- 3) определение ДНК-полимеразы.

Лечение: средства специфической лекарственной терапии отсутствуют, лечение в основном симптоматическое.

Специфическая профилактика:

- 1) пассивная иммунизация — вводят специфический иммуноглобулин (НВІg);
- 2) активная иммунизация (рекомбинантные вакцины, полученные методом генной инженерии).

Иммунизация показана всем группам риска, включая новорожденных.

3. Другие возбудители вирусных гепатитов

Вирус гепатита С — РНК-содержащий вирус. Таксономическое положение его в настоящее время точно не определено; он близок к семейству флавивирусов.

Представляет собой сферическую частицу, состоящую из нуклеокапсида, окруженного белково-липидной оболочкой. Размер вириона — 80 нм. РНК имеет зоны, кодирующие синтез структурных и неструктурных белков вируса. Синтез структурных белков кодируют С и Е зоны РНК, а синтез неструктурных белков вируса кодируют NS-1, NS-2, NS-3, NS-4 и NS-5 зоны РНК.

Вирус гепатита С характеризуется антигенной изменчивостью, имеются семь основных вариантов вируса.

Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом С и вирусоносители. Вирус передается парентеральным путем, половым путем и от матери плоду (при перинатальном инфицировании).

Характерны преобладание безжелтушных форм и частый переход в хроническую форму заболевания. Вирус является одним из факторов развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Лабораторная диагностика:

- 1) определение РНК-вируса с помощью ПЦР;
- 2) определение антител к вирусу в ИФА.

Вирус гепатита D не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов животных. Это сферическая частица со средним диаметром 36 нм. Геном представлен однонитевой, циклической молекулой РНК, которая образует палочковидную неразветвленную структуру. В РНК закодирован вирусспецифический полипептид — HDАg (собственный антиген нуклеокапсида). Наружная оболочка образует поверхностный антиген.

Репликация РНК-вируса гепатита D происходит в ядре зараженного гепатоцита.

Источники инфекции — больной человек и вирусоноситель. Путь передачи парентеральный. Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита В. Этот факт определяет две возможные формы их взаимодействия:

- 1) одновременное инфицирование вирусным гепатитом В и D (конверсия);
- 2) инфицирование носителя вируса гепатита D вирусом гепатита В (суперинфекция).

При суперинфекции происходит быстрое поражение паренхимы печени с массивным некрозом.

Диагностика: обнаружение антител к вирусу в ИФА.

Вирус гепатита E относится к семейству Калициновирусов. Это РНК-овый вирус сферической формы, размером 20—30 нм. Пути передачи — водный, пищевой, возможен контактный. Источник инфекции — больной острой или хронической формой. По клинической картине близок к гепатиту А.

Диагностика: обнаружение антител в ИФА.

ЛЕКЦИЯ № 29. Патогенные простейшие

1. Плазмодии малярии

Относятся к роду *Plasmodium*. Паразитами человека являются четыре вида: *P. vivax* — возбудитель трехдневной малярии, *P. malariae* — возбудитель четырехдневной малярии, *P. falciparum* — возбудитель тропической малярии, *P. ovale* — возбудитель малярии-овале.

Морфология и физиология.

Различают две фазы развития малярийных плазмодиев.

1. Фаза полового размножения. Происходит в организме окончательного хозяина — комара рода *Anopheles*. Завершается образованием большого количества спорозоитов — длинных тонких одноядерных клеток, которые концентрируются в слюнных железах. При укусе комара спорозоиты попадают в кровь позвоночного хозяина.

2. Фаза бесполого размножения — шизогония. Осуществляется в организме промежуточного хозяина — человека. Протекает в две стадии:

1) экзоэритроцитарной шизогонии. Спорозоиты с током крови заносятся в печень, инвазируют ее клетки, в которых трансформируются в тканевые трофозоиты, а затем в тканевые шизонты. В результате деления тканевых шизонтов образуются тканевые мерозоиты, которые выходят в кровь;

2) эритроцитарной шизогонии. Мерозоиты внедряются в эритроциты. После разрушения эритроцитов мерозоиты выходят в кровяное русло. Часть паразитов подвергается фагоцитозу, другая заражает новые эритроциты, и цикл повторяется.

Патогенез заболевания: выход в кровь эритроцитарных мерозоитов, малярийного пигмента, продуктов метаболизма паразитов и структурных компонентов эритроцитов приводит к развитию лихорадочной реакции. Она характеризуется цикличностью, соответствующей цикличности эритроцитарной шизогонии.

Чужеродные белки плазмодиев вызывают анафилактическую реакцию.

При этом происходят:

- 1) повышение проницаемости капилляров;
- 2) гиперплазия ретикулоэндотелиальных элементов селезенки;
- 3) угнетение гемопоэза;
- 4) появление аллергических симптомов (бронхита, бронхиальной астмы).

В крови накапливаются IgM и IgG.

Характерна смена антигенов плазмодиев в процессе инфекции.

Отмечена низкая восприимчивость к тропической малярии у лиц с аномальным S-гемоглобином, поскольку эритроциты, содержащие такой гемоглобин, непригодны для развития этого паразита.

Для малярии свойственна сезонность. Распространенность связана с наличием специфических переносчиков — комаров рода *Anopheles*.

Диагностика:

- 1) микроскопия мазков крови больного, окрашенных методом Романовского—Гимза;
- 2) серодиагностика — реакции иммунофлюоресценции, пассивной гемагглютинации, иммуноферментный анализ.

Этиотропная терапия: шизоцидным действием обладают хлорохин, амодиахин; гамонтоцидным действием — пириметамин, прогунил, хиноцид, примахин.

2. Токсоплазмы

Возбудителем токсоплазмоза является единственный вид — *Toxoplasma gondii*.

Морфология и физиология.

Размножение со сменой хозяев. Основной хозяин — кошка (в ее кишечнике образуются ооцисты), промежуточные хозяева — птицы, млекопитающие, человек. Путь заражения алиментарный (при употреблении термически плохо обработанного мяса зараженных животных).

Стадии жизненного цикла:

- 1) эндоzoиты (трофозоиты) и цистозоиты — вне- и внутриклеточные стадии, во время которых паразит находится в разных органах и тканях промежуточных хозяев (включая человека) и размножается бесполом путем;
- 2) мерозоиты — внутри- и внеклеточные формы, паразитирующие в эпителиальных клетках кишечника основного хозяина — кошки; размножаются посредством шизогонии;

3) микро- и макрогаметы — половые стадии развития, образующиеся в основном в хозяине-кошке; при слиянии мужских и женских гамет (соответственно микро- и макрогамет) возникает зигота, которая затем превращается в покоящуюся стадию — ооцисту; ооцисты выводятся во внешнюю среду с фекалиями кошки;

4) спорозоиты — инвазивная стадия, образующаяся в результате спорогонии внутри ооцисты вне организма основного хозяина.

Эндозоиты — клетки размером 4—7 на 1,5—2 мкм, имеющие форму полумесяца со слабо структурированной цитоплазмой. В задней стенке клетки расположено ядро. Цистозоиты токсоплазм локализуются в цистах, что обеспечивает паразиту возможность длительной персистенции в организме промежуточного хозяина. Цисты располагаются внутриклеточно в головном мозге, поперечно-полосатой мускулатуре и других органах промежуточного хозяина.

Эндоцисты быстро гибнут во внешней среде, сохраняются непродолжительное время в трупах и экскрементах носителей. Цисты более устойчивы.

Патогенез: токсоплазмы обладают цитопатическим действием. Они способны проникать в ядро клетки и паразитировать в нем.

Токсоплазмы поражают клетки соединительной, эпителиальной, нервной и мышечной тканей. Прodуцируют токсин, который участвует в формировании микроочагов некроза. При размножении эндозоитов возникает воспалительный процесс.

Различают:

- 1) врожденный токсоплазмоз (от матери плоду) — поражаются ЦНС, глаза;
- 2) приобретенный токсоплазмоз — различные клинические формы.

В крови — IgM и IgG. Характерно формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Диагностика:

- 1) серологические методы — РСК, РПГА, непрямой флюоресценции, иммуноферментного анализа;
- 2) выделение на лабораторных животных.

Лечение: шизоцидным действием обладают хлорохин, амодиахин, гамонтоцидным — пириметамин, прогуанил, хиноцид, примахин.

3. Лямблии

Относятся к роду *Lambliа*, включающему в себя более 100 видов. Специфичным паразитом человека является вид *L. intestinalis*, обитающий в верхних отделах тонкого кишечника.

Морфология и физиология. Длина паразита — 15 мкм, ширина — 7—8 мкм. Форма клетки грушевидная, заостренная к заднему концу. В передней части имеется присасывательный диск, при помощи которого лямблии плотно прикрепляются к эпителиальным клеткам тонкой кишки.

В нижних отделах кишечника вегетативные стадии лямблии могут переходить в стадию цисты.

Лямблии культивируются на питательных средах, содержащих экстракты дрожжеподобных грибов.

Патогенез. Умеренная инвазия тонкого кишечника обычно не вызывает болезненных ощущений. Более выраженное заражение этими паразитами может приводить к тяжелым кишечным расстройствам. Проникая через желчный проток из двенадцатиперстной кишки в желчный пузырь, лямблии могут явиться причиной хронического холецистита. Патологические явления обычно проявляются при массивном заражении лямблиями лиц с ослабленной сопротивляемостью организма. У детей они наблюдаются чаще, чем у взрослых.

Диагностика. Микроскопическое исследование нативных и обработанных раствором люголя препаратов, приготовленных из испражнений и дуоденального содержимого.

Лечение: применяют акрихин и аминохинол.

Список использованной литературы

1. Гусев М. В., Минеева Л. А. Микробиология. М.: Медицина, 2003.
2. Елинов Н. П. Химическая микробиология. М.: Медицина, 1989.
3. Подколзина В. А., Седов А. А. Медицинская микробиология. Конспект лекций. М.: Приор, 2005.
4. Шуб Г. М. Основы медицинской бактериологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие. Саратов, 2001.

Содержание

| | |
|--|----|
| ЛЕКЦИЯ № 1. Введение в микробиологию. | 3 |
| 1. Предмет и задачи микробиологии | 3 |
| 2. Систематика и номенклатура микроорганизмов | 4 |
| 3. Питательные среды и методы выделения чистых культур | 6 |
| ЛЕКЦИЯ № 2. Морфология и ультраструктура бактерий | 8 |
| 1. Особенности строения бактериальной клетки. Основные органеллы и их функции | 8 |
| 2. Строение клеточной стенки и цитоплазматической мембраны | 9 |
| 3. Дополнительные органеллы бактерий | 11 |
| ЛЕКЦИЯ № 3. Физиология бактерий. | 13 |
| 1. Рост и размножение бактерий | 13 |
| 2. Питание бактерий | 14 |
| 3. Метаболизм бактериальной клетки | 16 |
| 4. Виды пластического обмена | 17 |
| ЛЕКЦИЯ № 4. Генетика микроорганизмов. Бактериофаги | 20 |
| 1. Организация наследственного материала бактерий | 20 |
| 2. Изменчивость у бактерий | 21 |
| 3. Бактериофаги | 23 |
| ЛЕКЦИЯ № 5. Общая вирусология | 25 |
| 1. Морфология и структура вирусов | 25 |
| 2. Взаимодействие вирусов с клеткой хозяина | 27 |
| 3. Культивирование вирусов | 28 |
| 4. Особенности противовирусного иммунитета | 29 |

| | |
|---|----|
| ЛЕКЦИЯ № 6. Учение об инфекции | 31 |
| 1. Общая характеристика инфекции | 31 |
| 2. Формы инфекции и периоды инфекционных болезней | 32 |
| 3. Возбудители инфекций и их свойства | 34 |
| ЛЕКЦИЯ № 7. Нормальная микрофлора организма человека | 37 |
| 1. Нормальная микрофлора человека | 37 |
| 2. Дисбактериоз | 38 |
| ЛЕКЦИЯ № 8. Антибиотики и химиотерапия. | 41 |
| 1. Химиотерапевтические препараты | 41 |
| 2. Основные осложнения химиотерапии | 43 |
| ЛЕКЦИЯ № 9. Введение в иммунологию | 45 |
| 1. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета | 45 |
| 2. Неспецифические факторы защиты | 46 |
| ЛЕКЦИЯ № 10. Иммунная система организма человека | 48 |
| 1. Центральные и периферические органы иммунной системы | 48 |
| 2. Клетки иммунной системы | 49 |
| 3. Формы иммунного ответа | 50 |
| ЛЕКЦИЯ № 11. Антигены. | 53 |
| 1. Свойства и типы антигенов | 53 |
| 2. Антигены микроорганизмов | 54 |
| ЛЕКЦИЯ № 12. Антитела | 57 |
| 1. Структура иммуноглобулинов | 57 |
| 2. Классы иммуноглобулинов и их свойства | 58 |
| ЛЕКЦИЯ № 13. Иммунопатология. | 61 |
| 1. Иммунодефицитные состояния | 61 |
| 2. Аллергические реакции. Особенности инфекционной аллергии | 62 |
| 3. Аутоиммунные процессы | 64 |

| | |
|---|-----|
| ЛЕКЦИЯ № 14. Прикладная иммунология | 66 |
| 1. Иммунодиагностика | 66 |
| 2. Иммунопрофилактика | 68 |
| 3. Иммунотерапия | 69 |
| ЛЕКЦИЯ № 15. Возбудители кишечных инфекций — семейство энтеробактерий. | 71 |
| 1. Характеристика семейства энтеробактерий | 71 |
| 2. Эшерихии | 72 |
| 3. Шигеллы | 74 |
| 4. Сальмонеллы | 76 |
| 5. Иерсинии | 77 |
| ЛЕКЦИЯ № 16. Пищевые токсикоинфекции. Пищевые токсикозы. | 80 |
| 1. Общая характеристика и возбудители ПТИ | 80 |
| 2. Ботулизм | 81 |
| ЛЕКЦИЯ № 17. Возбудители зооантропонозных инфекций | 84 |
| 1. Чума | 84 |
| 2. Сибирская язва | 85 |
| 3. Туляремия | 87 |
| 4. Бруцеллез | 88 |
| ЛЕКЦИЯ № 18. Патогенные кокки | 91 |
| 1. Стафилококки | 91 |
| 2. Стрептококки | 93 |
| 3. Менингококки | 94 |
| 4. Гонококки | 96 |
| ЛЕКЦИЯ № 19. Грамотрицательные бактерии — возбудители гнойно-воспалительных заболеваний | 98 |
| 1. Гемофильная палочка | 98 |
| 2. Синегнойная палочка | 99 |
| 3. Клебсиеллы | 101 |
| 4. Протей | 102 |

| | |
|--|-----|
| ЛЕКЦИЯ № 20. Дифтерия. | 105 |
| 1. Морфология и культуральные свойства | 105 |
| 2. Патогенез | 106 |
| 3. Диагностика. Профилактика. Лечение | 107 |
| ЛЕКЦИЯ № 21. Туберкулез | 110 |
| 1. Морфология и культуральные свойства | 110 |
| 2. Патогенез | 111 |
| 3. Диагностика. Профилактика. Лечение | 113 |
| ЛЕКЦИЯ № 22. Группа риккетсий. | 115 |
| 1. Характеристика группы | 115 |
| 2. Риккетсиозы | 116 |
| ЛЕКЦИЯ № 23. Возбудители ОРВИ. | 119 |
| 1. Вирусы гриппа | 119 |
| 2. Парагрипп. РС-вирусы | 120 |
| 3. Аденовирусы | 122 |
| 4. Риновирусы | 123 |
| 5. Реовирусы. РС-вирусы | 125 |
| ЛЕКЦИЯ № 24. Возбудители вирусных воздушно-капельных инфекций | 127 |
| 1. Вирусы кори и паротита | 127 |
| 2. Вирус герпеса | 128 |
| 3. Вирус краснухи | 130 |
| ЛЕКЦИЯ № 25. Энтеровирусные инфекции | 132 |
| 1. Вирус полиомиелита | 132 |
| 2. ЕСНО-вирусы. Вирусы Коксаки | 133 |
| ЛЕКЦИЯ № 26. ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) | 136 |
| 1. Структура | 136 |
| 2. Патогенез и иммунологические нарушения | 137 |
| 3. Эпидемиология. Диагностика. Лечение | 139 |
| ЛЕКЦИЯ № 27. Вирусные зоонозные инфекции. | 141 |
| 1. Вирус бешенства | 141 |
| 2. Флавивирусы | 142 |

| | |
|--|-----|
| ЛЕКЦИЯ № 28. Возбудители вирусных гепатитов | 145 |
| 1. Вирус гепатита А | 145 |
| 2. Вирус гепатита В | 146 |
| 3. Другие возбудители вирусных гепатитов | 148 |
| ЛЕКЦИЯ № 29. Патогенные простейшие | 150 |
| 1. Плазмодии малярии | 150 |
| 2. Токсоплазмы | 151 |
| 3. Лямблии | 153 |
| Список использованной литературы. | 154 |

Ткаченко К. В.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ
ПО МИКРОБИОЛОГИИ

Завредакцией медицинской литературы: *Е. Е. Демченко*

Выпускающий редактор: *И. А. Ракова*

Корректор: *Е. В. Сорокованова*

Технический редактор: *О. В. Куриленко*

Компьютерная верстка: *М. В. Слепынцева*

Формат: 84 × 108/32

Гарнитура: «Таймс»