ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ЮРИЙ ДАЛИЕВИЧ АЗИЗОВ

Билим соҳаси-“Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий таъминот”- 500000

Таълим соҳаси -Соғлиқни сақлаш - 510000

“МИКРОБИОЛОГИЯ” фанидан

“ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ”

рус тилида ўқув қўлланмаси

“Фармация” иши -5510500

таълим йўналиши учун

Андижон – 2020

Аннотация

Данное учебное пособие создано по новой типовой программе по общей микробиологии, для студентов фармации на русском языке. Студенты готовятся к занятию только на основе лекционного материала. Данное учебное пособие подготовлено на основе современных данных, что позволит лучше освоить тему практического занятия.

Annotation

This text-book is based according to new standard program of common microbiology for students of the faculty of pharmacy in in Russian language.The students preparing to practical lessons only on the base of the lecture material.This text- book prepared on the base of modern information that alloys better to master the theme of practical classes.

Аннотация

Ушбу ўқув қўлланма янги намунавий дастур асосида Фармация иши йўналиши талабалари учун “Умумий микробиология” бўйича рус тилидатузилган. Талабалар машғулотларга фақат маъруза материаллари асосида тайёрланишади. Ўқув қўлланма замонавий маълумотлар асосида тузилган бўлиб, машғулот мавзусини мукаммалроқ эгаллашга ёрдам беради.

Тақризчилар: М.А.Мирзаева – Тошкент педиатрия тиббиёт институти, аллергология, клиник иммунология,микробиология кафедраси т.ф.д., профессор

Д.Б.Маткаримова– АДТИ, юқумли касалликлар кафедраси мудири, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Данное учебное пособие подготовлено для студентов факультета фармации на основе учебной программы по предмету «Микробиология, вирусология и иммунология» утвержденной 25апреля 2019 году по приказу №107 Министерством Здравоохранения и включает в себя следующие темы: морфологические, физиологические свойства микроорганизмов, простейших, грибов и вирусов, распространение их в природе, микроорганизмы, вызывающие заболевания у растений, влияние внешних факторов среды на микроорганизмы, экология микроорганизмов и нормальная микрофлора тела человека, инфекция, классификация и лабораторная диагностика инфекционных заболеваний, генетика микроорганизмов, вакцины и иммунные сыворотки. А также в нем отражена неотделимая часть микробиологии иммунология, которая изучает методы защиты макроорганизма от антигенов, частиц и клеток.

Микробы изучает специальная наука — микробиология [от греч. mikros — мелкий, bios— жизнь, logos— учение]. В сущности, микробиология— отрасль биологии, а именно биологии организмов, не превышающих по размерам 0,1 мм. Подобно многим разделам биологии, например энтомологии, микробиология не осталась только отраслью биологии, но сложилась как отдельная область знаний, что связано, в первую очередь, со значением микроорганизмов в обмене веществ в природе. В свою очередь сами микробы настолько разнообразны, что разделение по размерам часто лишено всякого смысла, так как само понятие «микроорганизм» не имеет таксономического значения, как, например, термины «позвоночные» или «покрытосеменные» (каждый из этих терминов определяет некую биологическую группу, члены которой обладают множеством общих структурных и функциональных особенностей). В противоположность этому, микроорганизмы входят в различные таксономические группы, некоторые из которых (например, водоросли) включают гораздо более крупные организмы.

За время своего развития микробиология не только много почерпнула из смежных наук (например, иммунологии, биохимии, биофизики и генетики), но и сама дала мощный импульс для их дальнейшего развития. Микробиология изучает морфологию, физиологию, генетику, систематику, экологию и взаимоотношения микроорганизмов с другими существами. Поскольку микроорганизмы очень многообразны, то более детальным их изучением занимаются специальные её направления: вирусология, бактериология, микология, протозоология и др. Обилие фактического материала, накопленного за относительно короткий период научного развития микробиологии (со второй половины XIX в.), способствовало разделению микробиологии на ряд специализированных направлений: медицинское, ветеринарное, техническое, космическое и т.д.

Медицинская микробиология изучает микроорганизмы, патогенные и условно-патогенные для человека, их экологию и распространённость, методы их выделения и идентификации, а также вопросы эпидемиологии, специфической терапии и профилактики вызываемых ими заболеваний.

Актуальной проблемой медицинской микробиологии до настоящего времени остаётся исследование всего комплекса взаимодействий внутри экосистемы «макроорганизм-микроорганизм», будь это микроб-комменсал или микроб-патоген.

Медицинская микробиология развилась в результате изучения инфекционных болезней, и история становления её как области медицины будет непонятной без рассмотрения эволюции воззрений на возникновение инфекционных болезней.

Знание структуры бактериальной клетки имеет важной значение для врача, так как особенности течения некоторых инфекционных процессов связаны со структурой микроба – возбудителя болезни. Например, наличие капсулы у пневмококков, возбудителей чумы, сибирской язвы способствует их быстрому распространению в организме. Кроме того, при идентификации

микроорганизмов обязательно учитываются особенности их структуры – наличие капсул, жгутиков, спор, включений.

Зачастую эти признаки приобретают важное значение для идентификации сходных по многим свойствам, но разных видов бактерий. Например, отсутствие жгутиков помогает, в числе прочих отличий, дифференцировать дизентерийные палочки от кишечной палочки и от сальмонелл, сибиреязвенные палочки от непатогенных антракоидов. Наличие капсул способствует выявлению пневмококков в мокроте или сибиреязвенных палочек в содержимом карбункула. Наличие и локализация зёрен волютина способствует дифференциации возбудителя дифтерии от сходных с ними непатогенных дифтероидов.

Способность к образованию спор делает бациллы и клостридии высокоустойчивыми во внешней среде и с этим обстоятельством связаны пути и способы заражения ими человека и меры борьбы с ними.

Поэтому врачу любой специальности необходимо знать, какие из бактерий имеют те или иные структурные элементы, какова биологическая роль этих элементов и как их можно выявить.

При микробиологической диагностике многих заболеваний приходится применять сложные методы окраски не только специалистам-микробиологам, но и лечащим врачам, особенно в экстренных случаях. Для того, чтобы правильно оценить полученные результаты, необходимо не только научиться правильно окрашивать мазки, но и хорошо понять принципы сложных методов окраски микробов. В практической микробиологии наиболее часто применяют способы окраски по Граму, Цилю-Нельсену, Нейссеру, Ожешко и Бурри-Гинсу.

ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ.

Общая микробиология занимается изучением микроорганизмов, их распространением, систематикой, метаболизмом, экологией и т.д. Поэтому в общей микробиологии выделяют следующие направления:

промышленная микробиология(часть общей науки биотехнологии)- исследует микроорганизмы и процессы, приводящие к образованию полезных веществ или продуктов. В этой области знаний, объединяющей фундаментальную науку и технологию, можно отдельно выделить производства антибиотиков для медицины и ветеринарии, ферментов, спиртов, органических и аминокислот, витаминов и гормонов – все эти производства основаны на применении микроорганизмов. Частью промышленной микробиологии можно считать ***пищевую микробиологию*** с производством молочнокислых, алкогольных, заквашенных продуктов и хлеба;

сельскохозяйственная микробиологияимеет дело с проблемами, связанными с повышением плодородия почвы и урожайности растений. В последнее время активно развивается отрасль этой науки – получение трансгенных растений;

космическая микробиологиярешает задачи поиска жизни на других планетах, проблемы возможного загрязнения космоса земными микробами (спорами), развития микроорганизмов на космических кораблях;

медицинская микробиология имеет дело с патогенными микроорганизмами, вызывающими болезни человека;

санитарная микробиология являетсячастью медицинской микробиологии, объекты исследования которой – эпидемиология и санитарный контроль окружающей среды (вода, воздух, почвы)и пищевых продуктов;

ветеринарная микробиология – изучает проблемы эпидемиологии и здоровья сельскохозяйственных и диких животных.

История развития микробиологии.

Микробы появились на нашей планете раньше, чем животные и человек. Доказано, что патогенные микробы, вызывавшие инфекционные болезни человека, существовали и в древние времена. В соответствии с уровнем знаний о микробах, с появлением новых принципиальных открытий и методов, а также формированием новых направлений историю микробиологии можно разбить на пять периодов: 1) эвристический; 2) морфологический; 3) физиологический; 4) иммунологический; 5) молекулярно-генетический.

Эвристический период начинается с момента, когда Гиппократ (III-IV в. до н. э.) высказал догадку, о том, что болезни, передающиеся от человека к человеку, вызываются какими-то невидимыми, неживыми веществами, образующими в гнилых болотистых местах.Мерно за два тысячелетия ученые прошли путь от догадок и предположений к убеждению, что болезни человека вызываются какими-то невидимыми живыми существами.

Морфологический период начинается с конца XVII – начало XVIII в., когда голландский естествоиспытатель Антоний ван Левенгук (1632-1723) открыл бактерии. Левенгук открыл и увидел мир микробов; и это положило начало так называемому морфологическому периоду, который продолжается и до наших дней.

Физиологический период началось с середины XIX в.,с момента обнаружения микробов, естественно, возник вопрос не только об их роли в патологии человека, но и об их устройстве, биологических свойствах, процессах жизнедеятельности, экологии и т.д., и продолжается до наших дней. Большую роль в этот период сыграли работы выдающегося французского ученого Луи Пастера (1822-1895), немецкого бактериолога Роберта Коха (1843-1910).

Иммунологический период связан, прежде всего с именами французского ученого Л. Пастера, российского биолога И. И. Мечникова

(1843-1916) и немецкого врача Пауля Эрлиха (1854-1915). Этих ученых с полным правом можно назвать основоположниками иммунологии, так как Л. Пастер открыл и разработал принцип вакцинации, И. И. Мечников-фагоцитарную теорию, которая явилась основой клеточной иммунологии, и П. Эрлих высказал гипотезу об антителах и развил гуморальную теорию иммунитета. Иммунология в середине XX в. оформилась как самостоятельная наука, имеющая свои цели и задачи в области медицины, свою структуру и классификацию.

Молекулярно – генетический период развивается во второй половине XX в. молекулярной биологии, генетики, биотехнологии, генной и белковой инженерии, цитологии и других наук дало новый толчок к развитию микробиологии и иммунологии, особенно молекулярных и генетических аспектов этих наук. В этот период была расшифрована молекулярная структура многих бактерий и вирусов, строение и состав их генома, структура антигенов и антител, факторов патогенности бактерий и вирусов, а также факторов иммунной защиты.

Достижение в микробиологии и иммунологии XX в. не только обеспечили успехи в борьбе с инфекционными болезнями, но и открыли новые пути и методы диагностики и терапии неинфекционных болезней, связанные с нарушениями в иммунной системе.

Зачем нужны знания микробиологии и иммунологии в деятельности провизора.

Микробиология и иммунология занимают в медицине промежуточное положение между фундаментальными, теоретическими и клиническими, а также медико-профилактическими дисциплинами. Основная цель изучения предмета микробиологии при подготовке провизоров, изучение общей закономерности строения, жизни и распространения микроорганизмов, относящиеся в различные классы, роль микробов вызывающие болезни при технологических процессах приготовления лекарств, роль

микроорганизмов в процессе жизни человека и в развитии инфекционных болезней. Знания предмета микробиологии имеет важное значениев профессиональной деятельности провизора в проведении асептики, антисептики, стерилизации, сохранение готовых лекарств и сырья, экстемпоральное приготовление лекарств.

Морфология микроорганизмов.

Микробы, или микроорганизмы (бактерии, грибы, простейшие, вирусы), систематизированы по их сходству, различиям и взаимоотношениям между собой. Этим занимается специальная наука — систематика микроорганизмов. Систематика включает три части: классификацию, таксономию и идентификацию. В основу таксономии (от греч. *taxis* — расположение, порядок) микроорганизмов положены их морфологические, физиологические, биохимические и молекулярно-биологические свойства. Различают следующие таксономические категории: царство, под- царство, отдел, класс, порядок, семейство, род, вид, подвид и др. В рамках той или иной таксономической категории выделяют таксоны — группы организмов, объединенные по определенным однородным свойствам. Названия микроорганизмов регламентируются Международным кодексом номенклатуры (зоологической, ботанической, номенклатуры бактерий, вирусов).

Различают несколько основных форм бактерий — кокковидные, палочковидные, извитые и ветвящиеся, нитевидные формы бактерий.

Сферические формы, или кокки, — шаровидные бактерии размером 0,5—1,0 мкм, которые по взаимному расположению делятся на микрококки, диплококки, стрептококки, тетракокки, сарцины и стафилококки.

Микрококки (от греч. *micros* — малый) — отдельно расположенные клетки.

Диплококки (от греч. *diploos* — двойной), или парные кокки, располагаются парами (пневмококк, гонококк, менингококк), так как клетки

после деления не расходятся. Пневмококк (возбудитель пневмонии) имеет с противоположных сторон ланцетовидную форму, а гонококк (возбудитель гонореи) и менингококк (возбудитель эпидемического менингита) имеют форму кофейных зерен, обращенных вогнутой поверхностью друг к другу.

ТОНКОСТЕННЫЕ, ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ		ТОЛСТОСТЕННЫЕ, ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ	
Менингококки		Пневмококки	
Гонококки		Стрептококки	
Вейлонеллы		Стафилококки	
Палочки		Палочки	
Вибрионы		Бациллы*	
Кампилобактерии, Хеликобактерии		Клостридии*	
Спириллы		Коринебактерии	
Спирохеты		Микобактерии	
Риккетсии		Бифидобактерии	
Хламидии		Актиномицеты	

*Расположение спор: 1 - центральное, 2 - субтерминальное, 3 - терминальное

- Стрептококки (от греч. *streptos* — цепочка) — клетки округлой или вытянутой формы, составляющие цепочку вследствие деления клеток в одной плоскости и сохранения связи между ними в месте деления.
- Сарцины (от лат. *sarcina* — связка, тюк) располагаются в виде пакетов из 8 и более кокков, так как они образуются при делении клетки в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.
- Стафилококки (от греч. *staphyle* — виноградная гроздь) — кокки, расположенные в виде грозди винограда в результате деления в разных плоскостях.

Палочковидные бактерии различаются по размерам, форме концов клетки и взаимному расположению клеток. Длина клеток варьирует от 1,0

до 10 мкм, толщина — от 0,5 до 2,0 мкм. Палочки могут быть правильной (кишечная палочка и др.) и неправильной (коринебактерии и др.) формы, в том числе ветвящиеся, например, у актиномицетов. К наиболее мелким палочковидным бактериям относятся риккетсии.

Концы палочек могут быть как бы обрезанными (сибиреязвенная бацилла), закругленными (кишечная палочка), заостренными (фузобактерии) или в виде утолщения. В последнем случае палочка похожа на булаву (коринебактерии дифтерии).

Слегка изогнутые палочки называются вибрионами (холерный вибрион). Большинство палочковидных бактерий располагается беспорядочно, так как после деления клетки расходятся.

Извитые формы — спиралевидные бактерии, например спириллы,имеющие вид штопорообразно извитых клеток. К патогенным спириллам относится возбудитель содоку (болезнь укуса крыс). К извитым также относятся кампилобактерии и хеликобактерии, имеющие изгибы как у крыла летящей чайки; близки к ним и такие бактерии, как спирохеты.

Структура бактерий хорошо изучена с помощью электронной микроскопии целых клеток и их ультратонких срезов, а также других методов. Бактериальную клетку окружает оболочка, состоящая из клеточной стенки и цитоплазматической мембраны. Под оболочкой находится протоплазма, состоящая из цитоплазмы с включениями и ядра, называемого нуклеоидом. Имеются дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, слизь, жгутики, пили. Некоторые бактерии в неблагоприятных условиях способны образовывать споры.Клеточнаястенка — прочная, упругая структура, придающая бактерии определенную форму и вместе с подлежащей цитоплазматической мембраной «сдерживающая» высокое осмотическое давление в бактериальной клетке. Она участвует в процессе деления клетки и транспорте метаболитов, имеет рецепторы для бактериофагов, бактериоцинов и различных веществ. Наиболее толстая

клеточная стенка у грамположительных бактерий. Так, если толщина клеточной стенки грамотрицательных бактерий около 15—20 нм, то у грамположительных она можетВ клеточной стенке грамположительныхбактерий содержится небольшое количество полисахаридов, липидов, белков. Основным компонентом клеточной стенки этих бактерий является многослойныйпептидогликан (муреин, мукопептид), составляющий 40-90% массы клеточной стенки. С пептидогликаном клеточной стенки грамположительных бактерий ковалентно связаны тейхоевые кислоты (от греч. *teichos* — стенка), молекулы которых представляют собой цепи из 8-50 остатков глицерола и рибитола, соединенных фосфатными мостиками. Форму и прочность бактериям придает жесткая волокнистая структура многослойного, с поперечными пептидными сшивками, пептидогликана. Способность грамположительных бактерий при окраске по Граму удерживать генциановыйфиолетовый в комплексе с йодом (сине-фиоле-товая окраска бактерий) связана со свойством многослойного пептидогликана взаимодействовать с красителем. Кроме этого, последующая обработка мазка бактерий спиртом вызывает суживание пор в пептидогликане и тем самым задерживает краситель в клеточной стенке. Грамотрицательные бактерии после воздействия спиртом утрачивают краситель, что обусловлено меньшим количеством пептидогликана (5—10 % массы клеточной стенки); они обесцвечиваются спиртом и при обработке фуксином или сафранином приобретают красный цвет.

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит наружная мембрана, связанная посредством липопротеина с подлежащим слоем пептидогликана.

При нарушении синтеза клеточной стенки бактерий под влиянием лизоцима, пенициллина, защитных факторов организма и других соединений образуются клетки с измененной (часто шаровидной) формой:

протопласты — бактерии, полностью лишенные клеточной стенки; *сферопласты* — бактерии с частично сохранившейся клеточной стенкой. После удаления ингибитора клеточной стенки такие измененные бактерии могут реверсировать, т. е. приобретать полноценную клеточную стенку и восстанавливать исходную форму.

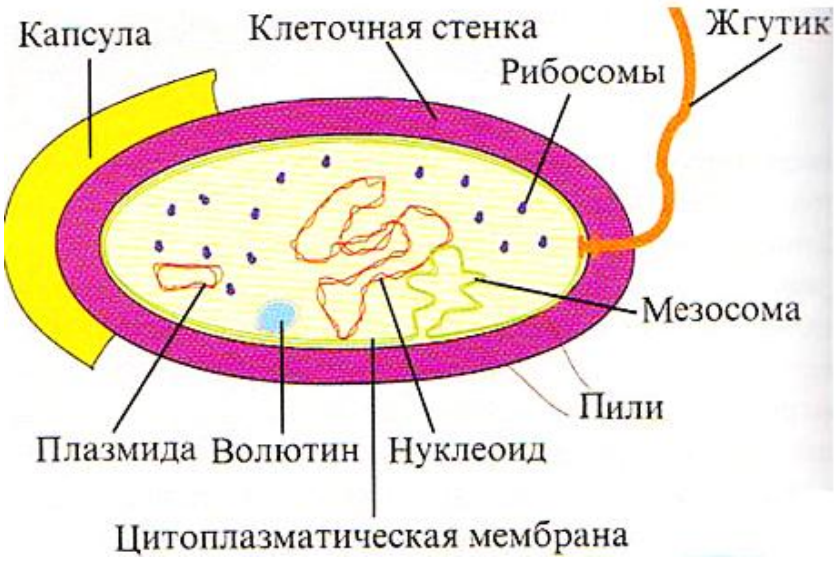
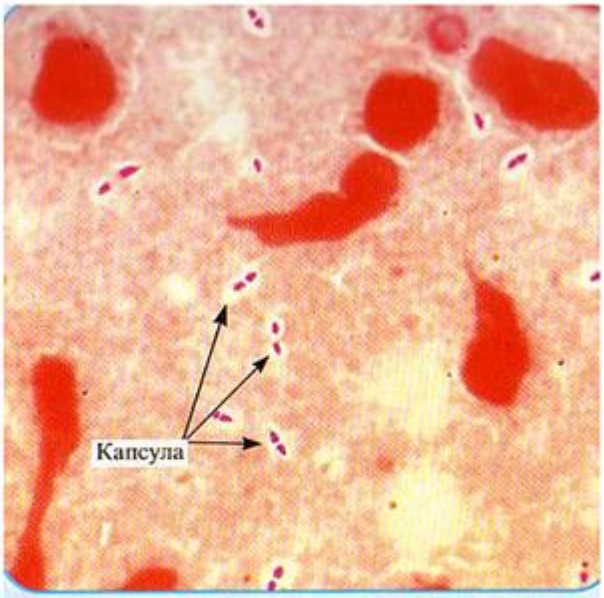


Схема строения бактериальной клетки

Бактерии сферо- или протопластного типа, утратившие способность к синтезу пептидогликана под влиянием антибиотиков или других факторов и способные размножаться, называются *L-формами* (от названия Института им. Д. Листера, где они впервые были изучены). L-формы могут возникать и в результате мутаций. Они представляют собой осмотические чувствительные, шаровидные, колбовидные клетки различной величины, в том числе и проходящие через бактериальные фильтры. Некоторые L-формы (нестабильные) при удалении фактора, приведшего к изменениям бактерий, могут реверсировать, «возвращаясь» в исходную бактериальную клетку. L-формы могут образовывать многие возбудители инфекционных болезней.

Капсула и слизь предохраняют бактерии от повреждений, высыхания, так как, являясь гидрофильными, хорошо связывают воду, препятствуют действию защитных факторов макроорганизма и бактериофагов.

Жгутики бактерий определяют подвижность бактериальной клетки. Жгутики представляют собой тонкие нити, берущие начало от цитоплазматической мембраны, имеют булиню длину, чем сама клетка.



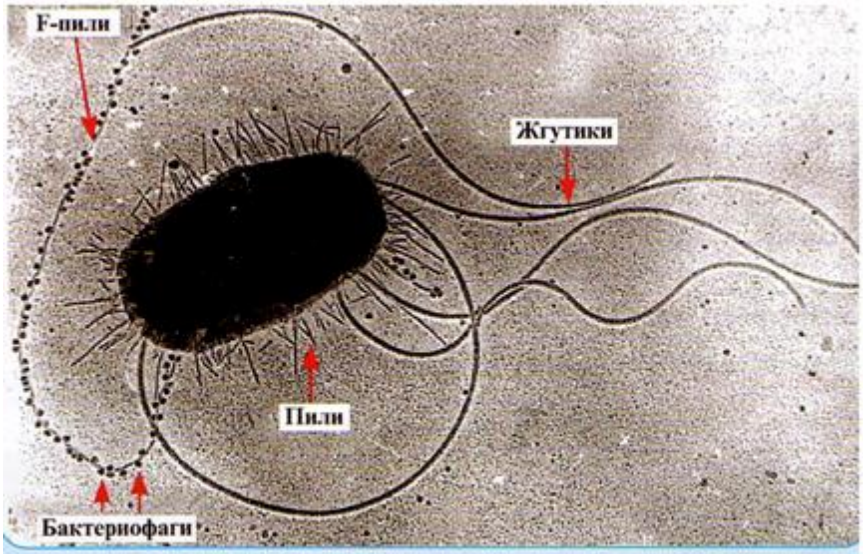
Мазок из клинического материала капсулы пневмококка контрастируется окружающей тканью, окраска по Граму

Толщина жгутиков 12—20 нм, длина 3—15 мкм. Они состоят из 3 частей: спиралевидной нити, крюка и базального тельца, содержащего стержень со специальными дисками (1 пара дисков — у грамположительных и 2 пары — у грамотрицательных бактерий). Дисками жгутики прикреплены к цитоплазматической мембране и клеточной стенке. При этом создается эффект электромотора со стержнем — ротором, вращающим жгутик. В качестве источника энергии используется разность протонных потенциалов на цитоплазматической мембране. Механизм вращения обеспечивает протонная АТФ-синтетаза. Скорость вращения жгутика может достигать 100 об/с. При наличии у бактерии нескольких

жгутиков они начинают синхронно вращаться, сплетаясь в единый пучок, образующий своеобразный пропеллер.

Жгутики состоят из белка — флагеллина (от. *flagellum* — жгутик), являющегося антигеном — так называемый Н-антиген. Субъединицы флагеллина закручены в виде спирали.

Число жгутиков у бактерий различных видов варьирует от одного (монотрих) у холерного вибриона до десятка и сотен жгутиков, отходящих по периметру бактерии (перитрих), у кишечной палочки, протея и др. Лофотрихи имеют пучок жгутиков на одном из концов клетки. Амфитрихи имеют по одному жгутику или пучку жгутиков на противоположных концах клетки.



Жгутики и пили кишечной палочки. Электронограмма бактерии, напыленной платино-палладиевым сплавом. Препарат В. С. Тюрина

Жгутики выявляют с помощью электронной микроскопии препаратов, напиленных тяжелыми металлами, или в световом микроскопе после обработки специальными методами, основанными на протравливании и адсорбции различных

веществ, приводящих к увеличениютолщины жгутиков (например, после серебрения).

*Ворсинки,*илипили(фимбрии) — нитевидные образования, более тонкие икороткие (3+10 нм х 0,3+10 мкм), чем жгутики.Пили отходят от поверхности клетки и состоят из белка пилина. Они обладают антигенной активностью. Различают пили, ответственные за адгезию, т. е. за прикрепление бактерий В поражаемой клетке, а также пили, ответственные за питание, водно-солевой обмен, и половые (F-пили), или конъюгационные, пили.

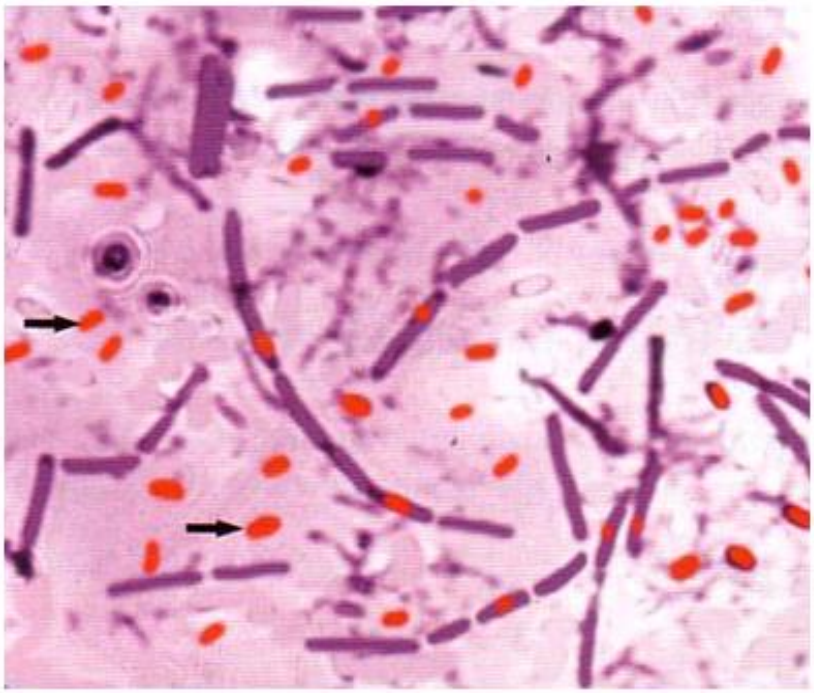
Обычно пили многочисленны — несколько сотен на клетку. Однако половых пилей обычно бывает 1—3 на клетку: они образуются так называемыми «мужскими» клетками-донорами, содержащими трансмиссивные плазмиды *(F-, R-, Col*-плазмиды). Отличительной особенностью половых пилей является их взаимодействие с особыми «мужскими» сферическими бактериофагами, которые интенсивно адсорбируются на половых пилях.

Споры—своеобразная форма покоящихся бактерий с грамположительным типом строения клеточной стенки. Спорообразующие бактерии рода *Bacillus,* у которых размер споры не превышает диаметр клетки, называются бациллами. Спорообразующие бактерии, у которых размер споры превышает диаметр клетки, отчего они принимают форму веретена, называются клостридиями, например бактерии рода *Clostridium*(лат, *Clostridium* — веретено). Споры кислотоустойчивы, поэтому окрашиваются по методу Ожеско или по методу Циля—Нельсена в красный, а вегетативная клетка — в синий цвет.

Спорообразование, форма и расположение спор в клетке (вегетативной) являются видовым свойством бактерий, что позволяет отличать их друг от друга. Форма спор может быть овальной, шаровидной; расположение в клетке — терминальное, т. е. на конце палочки (у возбудителя столбняка), субтерминальное — ближе к концу палочки (у

возбудителей ботулизма, газовой гангрены) и центральное (у сибиреязвенной бациллы).

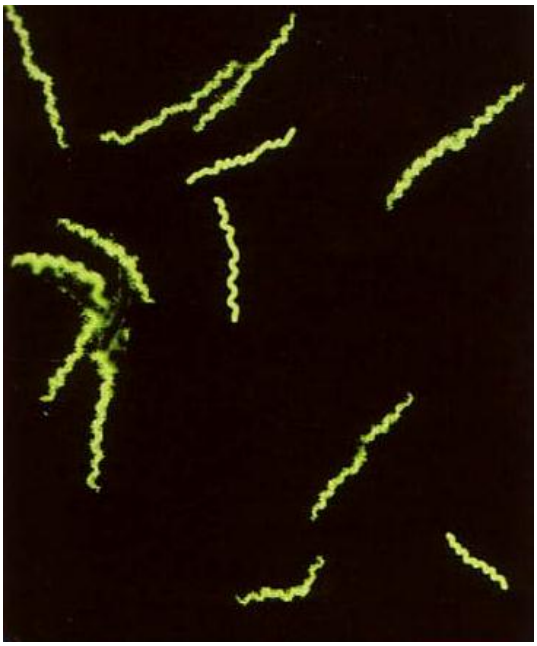
Расположение спор у бактерий



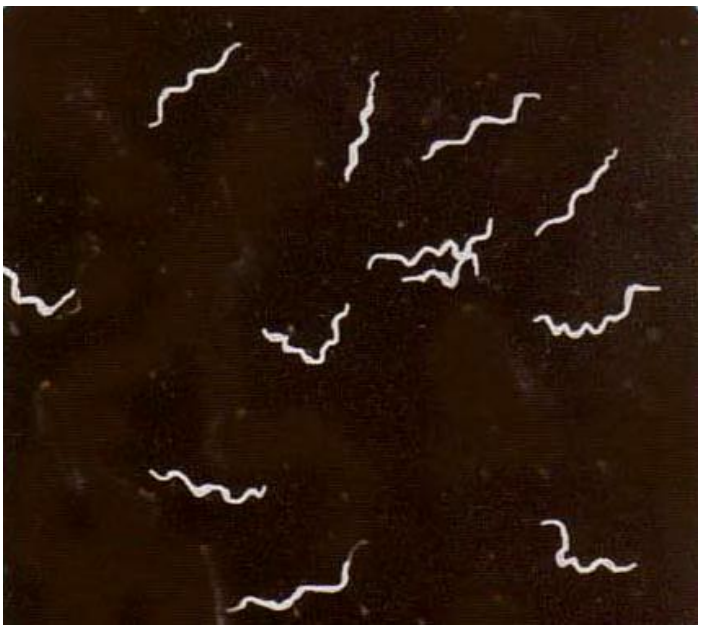
Споры B. anthracis, окраска по Ауеске

Электронограмма ультратонкого среза столбнячной палочки (Clostridium tetani) в вегетативной клетке бактерии формируется терминальная спора с многослойной оболочкой. (По А. А. Авакяну, Л. Н. Кац, И. Б. Павловой)

Спирохеты — тонкие, длинные, извитые (спиралевидной формы) бактерии, отличающиеся от спирилл подвижностью, обусловленной сгибательными изменениями клеток. Спирохеты состоят из наружной мембраны (клеточной стенки), окружающей протоплазматический цилиндр с цитоплазматической мембраной и аксиальной нитью (аксистиль). Спирохеты представлены 3 родами, патогенными для человека: *Treponema, Borrelia, Leptospira.*

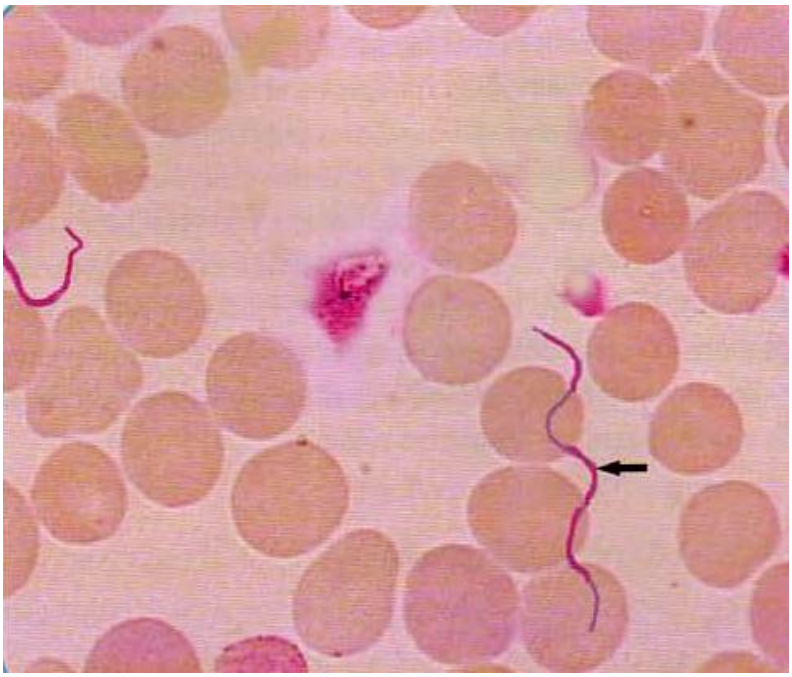


Реакция иммунофлюоресценции



Боррелии в темном поле

Боррелии (род *Borrelia),*в отличие от трепонем, более длинные, имеют по 3—8 крупных завитков и 7—20 фибрилл. К ним относятся возбудитель возвратного тифа *(B.recurrentis*) и возбудители болезни Лайма *(B.burgdorferi*и др.)



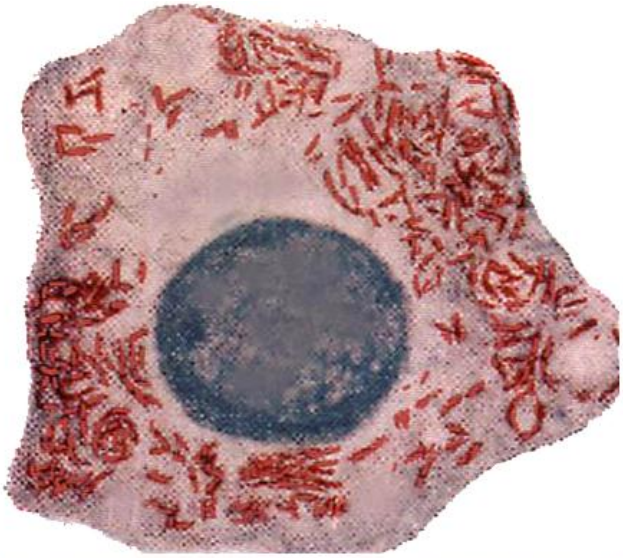
Боррелия в мазке из крови больного возвратным тифом. Окраска по Романовскому - Гимзе

Трепонемы (род Treponema) имеют вид тонких штопорообразно закрученных нитей с 8—12 равномерными мелкими завитками. Вокруг протопласта трепонем расположены 3—4 фибриллы (жгутики). В цитоплазме имеются цитоплазматическиефиламенты. Патогенными представителями являются*T. pallidum*— возбудитель сифилиса, *T. pertenue*— возбудитель тропической болезни — фрамбезии. Имеются и сапрофиты — обитатели полости рта человека, ила водоемов.

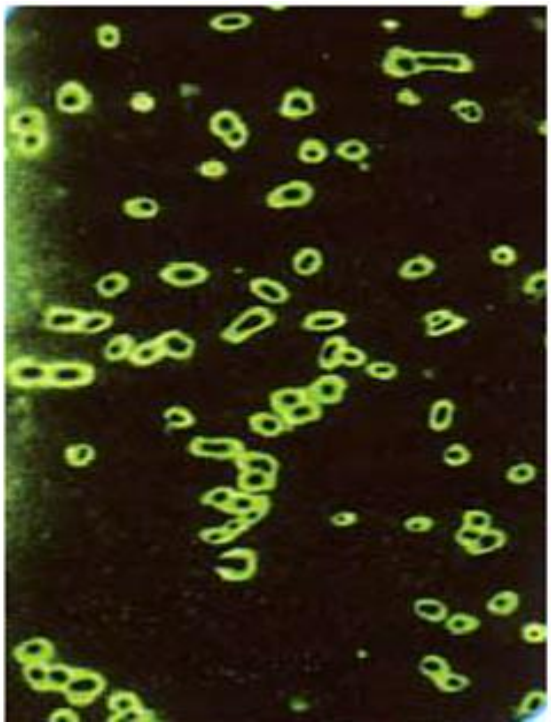
Лептоспиры (род *Leptospira*) имеют завитки неглубокие и частые — в виде закрученнойверевки. Концы этих спирохет изогнуты наподобие крючков с утолщениями на концах. Образуя вторичные завитки, они приобретают вид букв 1 или С; имеют 2 осевые нити (жгутики). Патогенный представитель*L. interrogans*вызывает лептоспироз при попадании в организм с водой или пищей, приводя к развитию кровоизлияний и желтухи.

Риккетсии — мелкие, грамотрицательные палочковидные бактерии (0,3—2,0 мкм), облигатные (обязательные) внутриклеточные паразиты.

Размножаются бинарным делением в цитоплазме, а некоторые — в ядре инфицированных клеток. Обитают в членистоногих (вшах, блохах, клещах) которые являются их хозяевами или переносчиками.



R. typhi (ранее R. mooseri) — возбудитель эндемического крысиного (блошиного) сыпного тифа. Бактерии размножаются в цитоплазме инфицированных клеток в различных стадиях. Окраска карболфуксином и синькой (по П. Ф. Здродовскому, Е. М. Голиневич)



Препарат риккетсий (РИФ)

Свое название риккетсии получили по имени Х. Т. Риккетса — американского ученого, впервые описавшего одного из возбудителей (пятнистая лихорадка Скалистых гор). Форма и размер риккетсии могут меняться (клетки неправильной формы, нитевидные) в зависимости от условий роста. Структура риккетсий не отличается от таковой грамотрицательных бактерий.

Риккетсии обладают независимым от клетки хозяина метаболизмом, однако, возможно, они получают от клетки хозяина макроэргические соединения для своего размножения. В мазках и тканях их окрашивают по Романовскому—Гимзе, по Маккиавелло— Здродовскому (риккетсии красного цвета, а инфицированные клетки — синего).

У человека риккетсии вызывают эпидемический сыпной тиф **(***Rickettsiaprowazekii***),** клещевой риккетсиоз *(R. sibirica),* пятнистую лихорадку Скалистых гор *(R. rickettsii***)** и другие риккетсиозы.

Бинарное деление ретикулярного тельца хламидий (электронограмма ультратонкого среза)

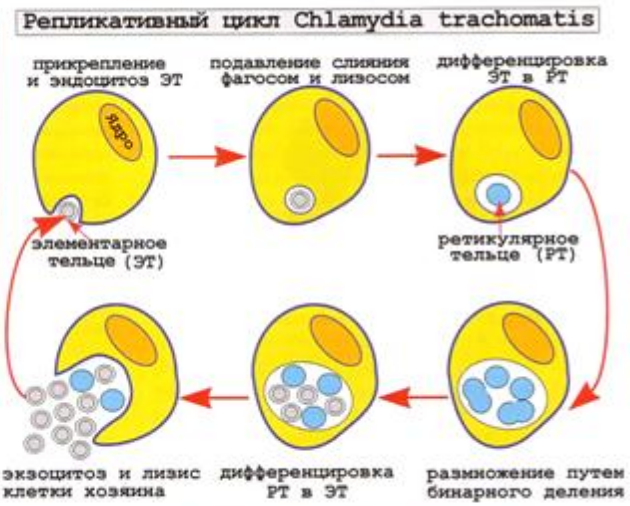


Схема жизненного цикла C. trachomatis

Хламидии — относятся к облигатным внутриклеточным кокковидным грамотрицательным (иногда грамвариабельным) бактериям. Хламидии размножаются только в живых клетках: их рассматривают как энергетичес-

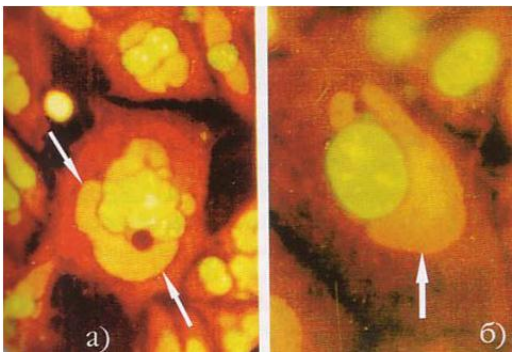
ких паразитов; они не синтезируют аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ). Вне клеток хламидии имеют сферическую форму (0,3 мкм), метаболически неактивны и называются элементарными тельцами. В клеточной стенке элементарных телец имеется главный белок наружной мембраны и цистеиннасыщенный белок. Геном хламидий содержит в 4 раза меньше генетической информации, чем геном кишечной палочки.

Актиномицеты — ветвящиеся, нитевидные или палочковидные грамположительные бактерии. Свое название (от греч. actis— луч, mykes — гриб) они получили в связи с образованием в пораженных тканях друз — гранул из плотно переплетенных нитей в виде лучей, отходящих от центра и заканчивающихся колбовидными утолщениями. Актиномицеты, как и грибы, образуют мицелий — нитевидные переплетающиеся клетки (гифы). Они формируют субстратный мицелий, образующийся в результате врастания клеток в питательную среду, и воздушный, растущий на поверхности среды. Актиномицеты могут делиться путем фрагментации мицелия на клетки, похожие на палочковидные и кокковидные бактерии. На воздушных гифах актиномицетов образуются споры, служащие для размножения. Споры актиномицетов обычно не термостойки.

Общую филогенетическую ветвь с акгиномицетами образуют так называемые нокардиоподобные (нокардиоформные) акгиномицеты— собирательная группа палочковидных, неправильной формы бактерий.

Микоплазмы — мелкие бактерии (0,15-1,0 мкм), окруженные только цитоплазматической мембраной. Они относятся к классу *Mollicutes,* содержат сгеролы. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы осмотически чувствительны. Имеют разнообразную форму: кокковидную, нитевидную, колбовидную. Эти формы видны при фазово-контрастной микроскопии чистых культур микоплазм. На плотной питательной среде микоплазмы образуют колонии, напоминающие яичницу-глазунью: центральная

непрозрачная часть, погруженная в среду, и просвечивающая периферия в виде круга.



Окраска акридиновым оранжевым Цитоплазматические включения C.psittaci в культуре клеток. Штамм выделен от больной К, скончавшейся от двусторонней пневмонии

Колонии микоплазм на плотной среде

Микоплазмы вызывают у человека атипичную пневмонию *(Mycoplasmapneumoniae)* и поражения мочеполового тракта *(M. hominis* и др.). Микоплазмы вызывают заболевания не только у животных, но и у растений. Достаточно широко распространены и непатогенные представители.

Задания для самостоятельной работы.

1. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
2. Выделения микроорганизмов по морфологическим при знакам.
3. Выделения у больного исследуемый материал.
4. Постановка бактериологического диагноза.
5. Постановка серологического диагноза.
6. Проведения биологической пробы.
7. Интерпретация иммунологических реакций.

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. Что Вы сделаете, если случайно разобьёте в учебной лаборатории пробирку с культурой патогенных бактерий?

Задача 2. Осветительное зеркало микроскопа установлено правильно, но поле зрения не освещено. В чем причина?

Задача 3. При микроскопическом изучении фиксированного окрашенного препарата вы обнаружили движение окрашенных бактерий. В чём причина данного явления?

Задача 4. При микроскопическом изучении окрашенного мазка Вы не обнаружили бактерий. В чем причина?

Задача 5. В мазке кокки и палочки окрашены в синий цвет. Метод окраски?

Задача 6. Ваша первая манипуляция при приготовлении мазка из агаровой культуры бактерий?

Задача 7. В мазке из смешанной культуры бактерий, окрашенном по Граму, видны стафилококки и кишечные палочки сине-фиолетового цвета. Ваше заключение?

Задача 8 В мазке из смешанной культуры бактерий, окрашенном по Граму, видны только сине-фиолетовые стафилококки. Ваше заключение?

Задача 9. В мазке из смешанной культуры бактерий, окрашенном по Граму, видны сине-фиолетовые стафилококки и красные кишечные палочки. Ваше заключение?

Задача 10. В окрашенном мазке видны дрожжевые клетки желтого цвета с синими зёрнами волютина. Метод окраски?

Задача 11. Вы хотите выявить туберкулёзные палочки в мокроте. Какой метод окраски примените?

Задача 12. В препарате «раздавленная капля» Вы обнаружили подвижные бактерии. Ваше заключение?

Задача 13. Вы хотите выявить споры у бактерий. Какой метод окраски примените?

Задача 14. В окрашенном мазке из мокроты больного Вы обнаружили диплококки, окружённые бесцветной каймой. Как называется этот структурный компонент диплококков и других бактерий?

Задача 15. В препарате из мокроты больного с подозрением на туберкулёз Вы обнаружили тонкие красного цвета палочки, синие палочки и синие кокки.

1. Какой метод окраски применён?

2. Обнаружены ли в мокроте туберкулёзные палочки?

3. Если да, то в какой цвет они окрашены?

Задача 16. В мазке Вы обнаружили синие палочки с красными, круглыми, терминально расположенными образованиями.

1.Как называются эти образования?

2.Какую функцию они выполняют у бактерий?

3.Какой метод окраски применён?

Задача 17. Вы хотите дифференцировать бактерии по их способности удерживать в клетке краску генцианвиолет. Какой метод окраски примените?

Задача 18. При микроскопии мазка, приготовленного из налёта со слизистой ротовой полости больного, проходящего длительный курс антибиотикотерапии, обнаружили крупные овальные и продолговатые крупные микроорганизмы, расположенные поодиночке, попарно или в виде коротких цепочек с боковыми дочерними особями.

1. К какой группе микроорганизмов их можно отнести? – Грибы рода Candida.

2. Какая причина вызвала данное заболевание? – Дисбактериоз под действием антибиотиков, одним из признаков которого является кандидоз ротоглотки.

Задача 19. В препарате «раздавленная капля» обнаружили грибы, имеющие септированный мицелий, несептированныйконидиеносец с конидиями и экзоспорами в виде лейки.

1. Определите родовую принадлежность гриба? – Гриб рода Aspergillus.

Задача 20. В препарате «раздавленная капля» обнаружили грибы с несептированным мицелием, несептированнымиспорангиеносцами со спорангиями в виде головки, содержащей эндоспоры.

1. Определите родовую принадлежность гриба? – Гриб рода Mucor.

Задача 21. В препарате «раздавленная капля» обнаружили грибы, имеющие септированный мицелий, септированныйконидиеносец с конидиями и экзоспорами в виде кисточки. 1. Определите родовую принадлежность гриба. – Гриб рода Penicillium.

Задача 22. Объясните, почему для исследования спирохет применяют преимущественно микроскопию нативных препаратов в тёмном поле зрения?

Вопросы для контроля.

1. Что изучает предмет микробиология?
2. Что называется прокариотом?
3. Что называется эукариотом?
4. Что называется прионом?
5. Что называется сферопластом?
6. Что называется протопластом?
7. Какое морфологическое строение имеет спирохеты?
8. Какое морфологическое строение имеет риккетсии?
9. Какое морфологическое строение имеет микоплазмы?
10. Какое морфологическое строение имеет хламидии?
11. Какое морфологическое строение имеет актиномицеты?
12. Какое морфологическое строение имеет грибки?

ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ.

Физиология бактерий изучает жизнедеятельность, метаболизм бактерий, вопросы питания, получения энергии роста и размножения бактерий, а также их взаимодействие с окружающей средой. Метаболизм бактерий лежит в основе изучения и разработки методов их культивирования, получения чистых культур и их идентификации. Выяснение физиологии патогенных и условно-патогенных бактерий важно для изучения патогенеза вызываемых ими инфекционных болезней, для постановки микробиологической диагностики, проведения лечения и профилактики инфекционных заболеваний, регуляции взаимоотношения человека с окружающей средой, а также для использования бактерий в биотехнологических процессах с целью получения биологически активных веществ.

Основной целью метаболизма бактерий является рост, т. е. ко-ординированное увеличение всех компонентов клетки. Поскольку основными компонентами бактериальной клетки являются органические соединения, белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды, остов которых построения атомов углерода, то для роста требуется постоянный приток атомов углерода. В зависимости от источника усвояемого углерода бактерий подразделяют по типам на: аутотрофы (от греч, autos-питание), которые используют для построения своих клеток неорганический в виде CO_2. гетеротрофы (от греч. *heteros* — другой), которые используют органический углерод.

Организмы, для которых источником энергии является свет, называются *фототрофами.* Те организмы, которые получают энергию за счет окислительно-восстановительных реакций, называются *хемотрофами.*

Среди хемотрофов выделяют литотрофы (от греч. *lithos* — камень), способные использовать неорганические доноры электронов (H_2, NH_3, H_2S, Fe^{2+} и др.) и органотрофы, которые используют в качестве доноров

электронов органические соединения.

Бактерии, изучаемые медицинской микробиологией, являются *гетерохемоорганот-рофами.* Отличительной особенностью этой группы является то, что источник углерода у них является источником энергии.

Среди бактерий выделяют *сапрофиты* (от греч. *sapros* — гнилой, *phyton* — растение), которые питаются мертвым органическим материалом и независимы от других организмов, и *паразиты* (от греч. *parasitos* — нахлебник) — гетеротрофные микрорганизмы, зависимые в получении питательных веществ от макроорганизма.

Среди паразитов различают облигатных и факультативных. *Облигатные* паразиты полностью лишены возможности жить вне клеток. К ним относятся представители родов.

Rickettsia, Coxiella, Ehrlichia, Chlamydia, размножающиеся только внутри клеток макроорганизма. паразиты могут жить и без хозяина и размножаться, так же как и сапрофиты, на питательных средах *invitro,* т. е. вне организма.

По составу питательные среды могут быть простыми и сложными. К *простым средам* относятся пептонная вода, питательный бульон, мясопептонный агар. На основе этих простых сред готовят *сложные,* например сахарный и сывороточный бульоны, кровяной агар.

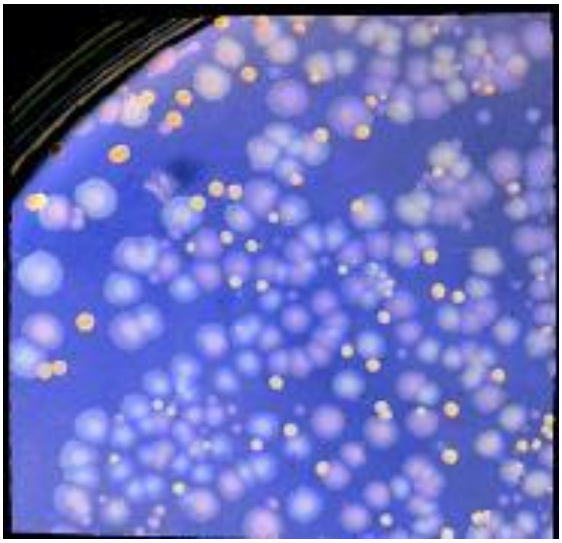
В зависимости от назначения среды подразделяются на элективные, обогащенные, дифференциально-диагностические.

Под *элективными* понимают среды, на которых лучше растет какой-то определенный микроорганизм. Например, щелочной агар, имеющий pH 9, служит для выделения холерного вибриона. Другие бактерии, в части кишечная палочка, из-за высокого pH на среде не растут.

Среды обогащения— это такие среды,которые стимулируют рост какого-то определенного микроорганизма, ингибируя ростдругихНапример,

среда, содержащая селенит натриястимулирует рост бактерий рода *Salmonella*ингибируя рост кишечной палочки.

Питательные среды



*Дифференциально-диагностические*среды служат для изучения ферментативной активности бактерий. Они состоят из простой питательной среды с добавлением субстрата, на который должен подействовать фермент, и индикатора, меняющего свой цвет в результате ферментативного превращения субстрата. Примером таких сред являются среды Гисса, используемые для изучения способности бактерий ферментировать сахара.

*Комбинированные*питательные среды сочетают в себе элективную среду, подавляющую рост сопутствующей флоры, и дифференциальную среду, диагностирующую ферментативную активность выделяемого микроба.

Кривая роста бактерий в жидкой питательной среде. На этой кривой можно различить несколько фаз, сменяющих друг друга в определенной последовательности:

1. Начальная — лаг-фаза (англ. ***lag*** **—** отставать). Охватывает промежуток времени между инокуляцией (посевом бактерий) и началом размножения. Ее продолжительность составляет в среднем 2—5 ч и зависит от состава

питательной среды, от возраста засеваемой культуры. Во время лаг-фазы происходит адаптация бактериальных клеток к новым условиям культивирования, идет синтез индуцибельных ферментов.

2. Экспоненциальная (логарифмическая) фаза. Характеризуется постоянной максимальной скоростью деления клеток. Эта скорость зависит от вида бактерий и питательной среды. Время удвоения клеток называется***временем генерации***, которое варьирует от вида бактериальной культуры: у бактерий рода ***Pseudomonas*** оно равняется 14 мин, а у ***Mycobacterium*** — 24 ч. Величина клеток и содержание белка в них во время экспоненциальной фазы остаются постоянными. Бактериальная культура в этой фазе состоит из стандартных клеток.

3. Стационарная фаза. Наступает тогда, когда число клеток перестает увеличиваться. Так как скорость роста зависит от концентрации питательных веществ, то при уменьшении содержания последних в питательной среде уменьшается и скорость роста. Снижение скорости роста происходит также из-за большой плотности бактериальных клеток, снижения парциального давления кислорода, накопления токсических продуктов обмена. Продолжительность стационарной фазы составляет несколько часов и зависит от вида бактерий и особенностей их культивирования.

4. Фаза отмирания. Наступает вследствие накопления кислых продуктов обмена или в результате автолиза под влиянием собственных ферментов. Продолжительность этой фазы колеблется от десятка часов до нескольких недель.

Постоянное нахождение бактериальной популяции в логарифмической фазе роста наблюдается в *непрерывной культуре*, что достигается постепенным дозированием поступления питательных веществ, контролем плотности бактериальной суспензии и удалением метаболитов. Непрерывные бактериальные культуры используются в биотехнологических

процессах.

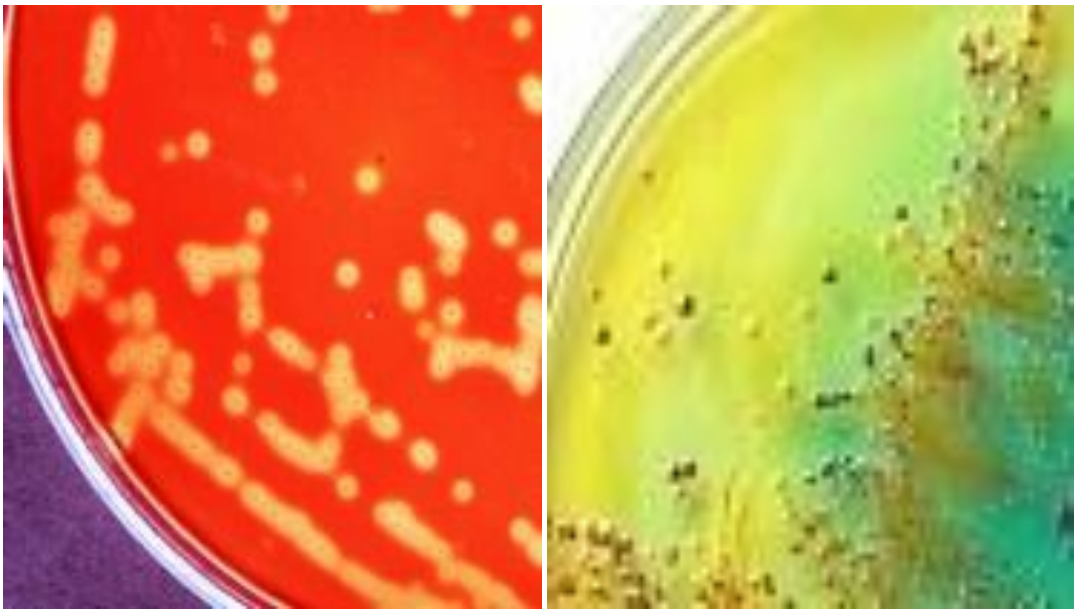
Накопление бактериальной массы (числа бактерий) при культивировании зависит от многих факторов (качество питательных сред, посевная доза, температура выращивания, pH, наличие активирующих рост добавок и др.).

Рост бактерий на жидких питательных средах

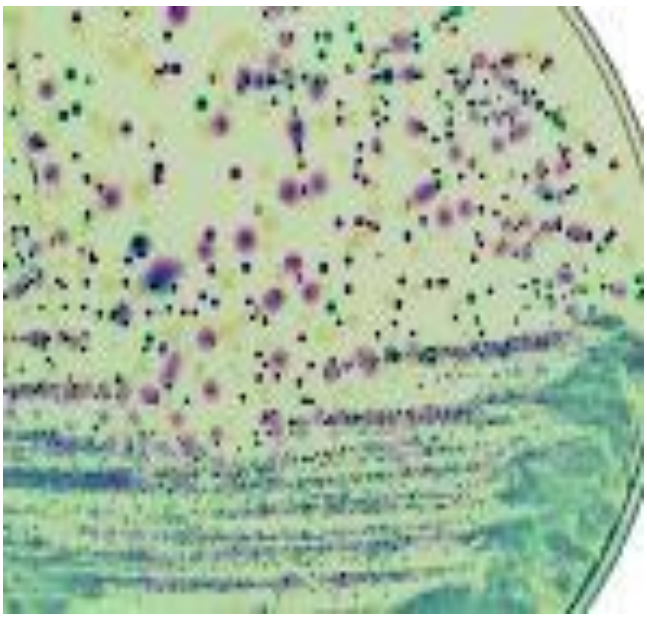
На жидких питательных средах рост и размножение бактерий проявляются в виде диффузного помутнения, образования придонного осадка или поверхностной пленки. На плотных питательных средах бактерии образуют скопление клеток — *колонии,* которые принято считать потомком клетки.

Рост бактерий на плотных питательных средах

Колонии различаются формой мерами, поверхностью, прозрачностью систенцией и окраской. Колонии с гладкой блестящей поверхностью принято называть колониями в S-форме *(smooth* — гладкий англ.). Колонии с матовой шероховатой поверхностью называют R-формами *(rough*— шероховатый, англ.).



Окраска колоний определяется способностью бактерий синтезировать пигменты.



Актиномицеты могут размножатьсяфрагментации гифов. Представителисемейства *Streptomycetaceae*размножаютсяспорами. Микоплазмы являются полиморфными бактериями, что обусловлено особенностями для размножения. Помимо поперечного оно происходит твие видимых проявлений роста.

Микоплазмы могут размножатсяпочкованием. В этом случае основной морфологической репродуцирующийся единицей являются элементарные тельца сферической или овоидной формы» размножающиеся фрагментацией и почкованием.

Хламидии не обладают способностью к бинарномделению. Они проходят через цикл развития.который предусматривает существование двух форм: внеклеточных индукционных, малых размеров *элементарных телец,* не обладающих способностью к бинарному делению, и внутриклеточного, метаболически активного, крупных размеров *ретикулярного тельца,* способного к бинарному делению. В результате бинарного деления ретикулярного тельца формируются дочерние элементарные тельца, которые выделяются из клетки.

Некоторые спирохеты, например *Treponemapallidum*, способны образовывать в неблагоприятных условиях цисты, которые, распадаясь на зерна, дают потомство новым бактериальным клеткам.

*Некультивируемые*формы бактерий. Некоторые неспорообразующие бактерии способны переживать неблагоприятные для размножения условия окружающей также метаболиты водорослей, находящихся в биоценозе с бактериями.

Задания для самостоятельной работы.

1. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
2. Выделения микроорганизмов по морфологическим при знакам.
3. Выделения у больного исследуемый материал.
4. Постановка бактериологического диагноза.
5. Постановка серологического диагноза.
6. Проведения биологической пробы.
7. Интерпретация иммунологических реакций.

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. В лабораторию поступила мокрота для бактериологического исследования.

1.Ваши действия на первом этапе работы?

Задача 2. Испражнения от больного с кишечным заболеванием посеяли на среду Эндо.

1. Какой этап выделения чистой культуры проведен?

Задача 3. Часть колонии пересеяли на скошенный МПА.

1.Какой этап выделения чистой культуры проведен?

2.Какие по типу дыхания бактерии выделяете?

Задача 4. Культуру бактерий со скошенного МПА пересеяли в «пёстрый» ряд.

1.Какой этап выделения чистой культуры проведен?

2.Какова цель этого исследования?

Задача 5. При определении чистоты выделенной культуры в мазке обнаружили Г+ и Г- палочки.

1.Ваше заключение о чистоте культуры?

2. Ваши действия, направленные на исправление ситуации?

Задача 6. При посеве чистой культуры бактерий в среду с маннитом изменился цвет среды, в поплавке скопился газ.

1.Ваше заключение?

Задача 7. При посеве чистой культуры бактерий в среду Гисса с сахарозой произошло только помутнение среды.

1.Ваше заключение?

Задача 8. При посеве чистой культуры бактерий в МПБ индикаторная бумажка, смоченная щавелевой кислотой без изменений. Индикаторная бумажка, смоченная раствором ацетата свинца, почернела.

1.Ваш вывод?

2.Какой признак указывает на образование сероводорода?

3.Как изменилась бы бумажка с щавелевой кислотой, если бы произошло образование индола?

Задача 9. При посеве уколом культуры бактерий в столбик агара с желатином разжижения желатина не произошло.

1.Ваше заключение?

Задача 10. В лабораторию поступило отделяемое раны от больного с подозрением на анаэробную газовую инфекцию.

1.Какую питательную среду на первом этапе выделения чистой культуры возбудителя?

2.Объясните Ваш выбор.

Задача 11. При изучении результатов посева отделяемого раны в среду Китта-Тароцци обнаружили признаки роста в виде помутнения питательной среды.

1.Какие по типу дыхания бактерии растут в питательной среде?

2.Ваши действия по выделению чистой культуры этих бактерий?

Задача 12. Вы хотите проверить микроскопическим путём чистоту выделения чистой культуры анаэробов.

1.Какой метод окраски из предложенных Вы примените (метиленовый синий, Ожешко, Грам.)?

2.Почему Вы не выбрали метод Ожешко?

3.Почему Вы не выбрали метиленовый синий?

Вопросы для контроля.

1. Какие микроорганизмы называются аутотрофами?
2. Какие микроорганизмы называются гетеротрофами?
3. Какие микроорганизмы называется сапрофитами?
4. Какие микроорганизмы называется паразитами?
5. Какие микроорганизмы называется ауксототрофами?
6. Какие микроорганизмы называется прототрофами?
7. Классификация питательной среды?
8. На какие группы делятся микроорганизмы по типу дыхания?
9. Рост и размножение микроорганизмов?
10. Характерные особенности размножений хламидий?
11. Характерные особенности размножений спирохет?
12. Характерные особенности размножений риккетсий?
13. Характерные особенности размножений микоплазмов?
14. Характерные особенности размножений грибков?

ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ.

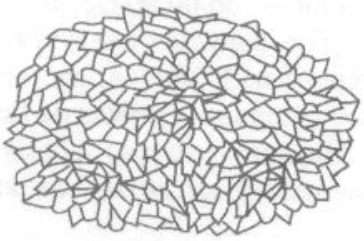
Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, способные только к внутриклеточному размножению. В вирусинфицированной клетке возможно пребывание вирусов в различных состояниях:

- воспроизводство многочисленных новых вирионов;
- пребывание нуклеиновой кислоты вируса в интегрированном состоянии с хромосомой клетки (в виде провируса);
- существование в цитоплазме клетки в виде кольцевых нуклеиновых кислот, напоминающих плазмиды бактерий.

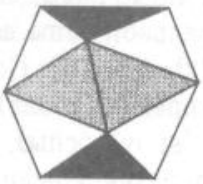
Поэтому диапазон нарушений, вызываемых вирусом, весьма широк: от выраженной продуктивной инфекции, завершающейся гибелью клетки, до продолжительного взаимодействия вируса с клеткой в виде латентной инфекции или злокачественной трансформации клетки.

Морфология основных возбудителей вирусных инфекций человека

ДНК-содержащие вирусы

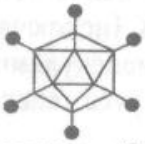


Поксвирусы (300 нм)



Иридовирусы (250 нм)

Герпесвирусы (250–300 нм)



Аденовирусы (75 нм)

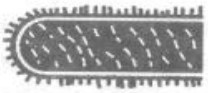
Паповавирусы (50 нм)

Гепаднавирусы (42 нм)

Парвовирусы (20 нм)

РНК-содержащие вирусы

Парамиксовирусы (150–300 нм)



Рабдовирусы (180 нм)

Ареновирусы (50–300 нм)

Ортомиксовирусы (80–120 нм)

Буньявирусы (100 нм)

Ретровирусы (80–100 нм)

Коронавирусы (60–220 нм)

Реовирусы (60–80 нм)

Тогавирусы (60–70 нм)
Флавовирусы (40–50 нм)

Пикорнавирусы (25–30 нм)
Кальцивирусы (35–40 нм)

Схематичное изображение расположения капсомеров в капсиде вирусов.

Спиральный тип симметрии имеет вирус гриппа - *а*. Кубический тип симметрии у вирусов: герпеса - *б*, аденовируса - *в*, полиомиелита - *г*.

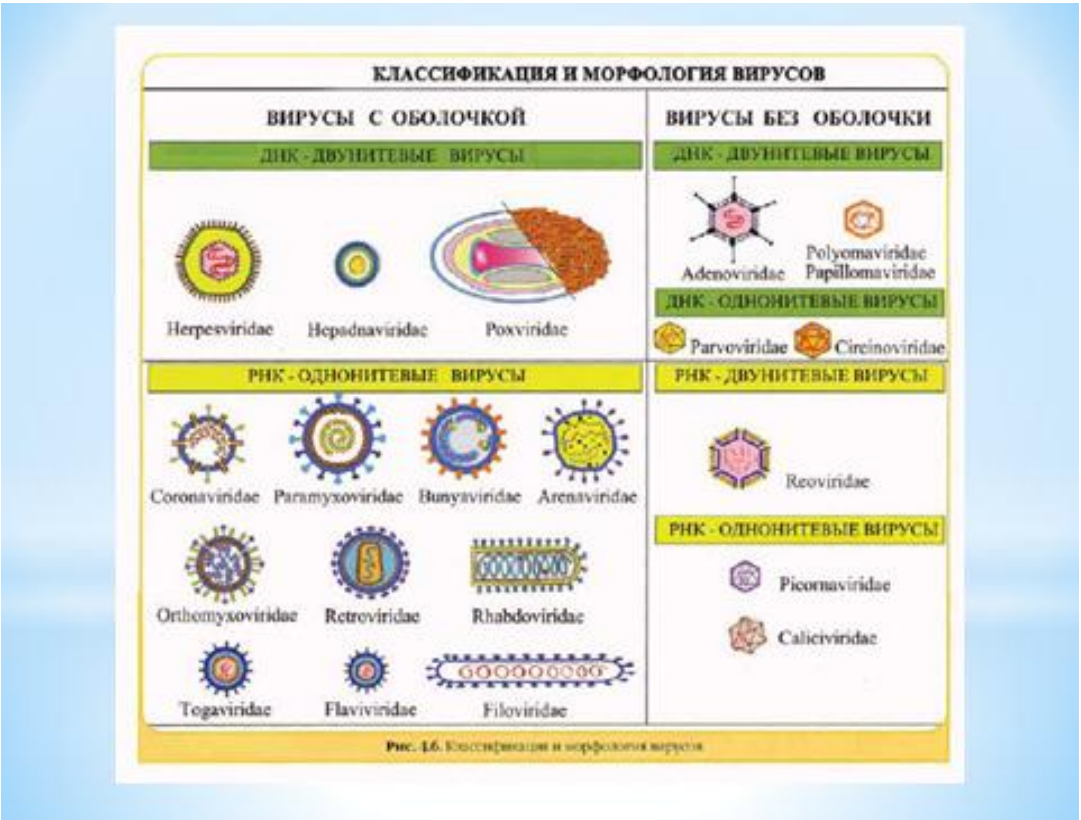


Схема строения вируса гепатита А (содержит однонитевую плюс РНК)

Схема строения папилломавируса (содержит двунитевую кольцевую ДНК)

Различают три типа взаимодействия вируса с клеткой: продуктивный, абортивный и интегративный.

1. *Продуктивный тип* — завершается образованием нового поколения вирионов и гибелью (лизисом) зараженных клеток (цитоли-тическая форма). Некоторые вирусы выходят из клеток, не разрушая их (нецитолитическая форма).

2. *Абортивный тип* — не завершается образованием новых вирионов, поскольку инфекционный процесс в клетке прерывается на одном из этапов.

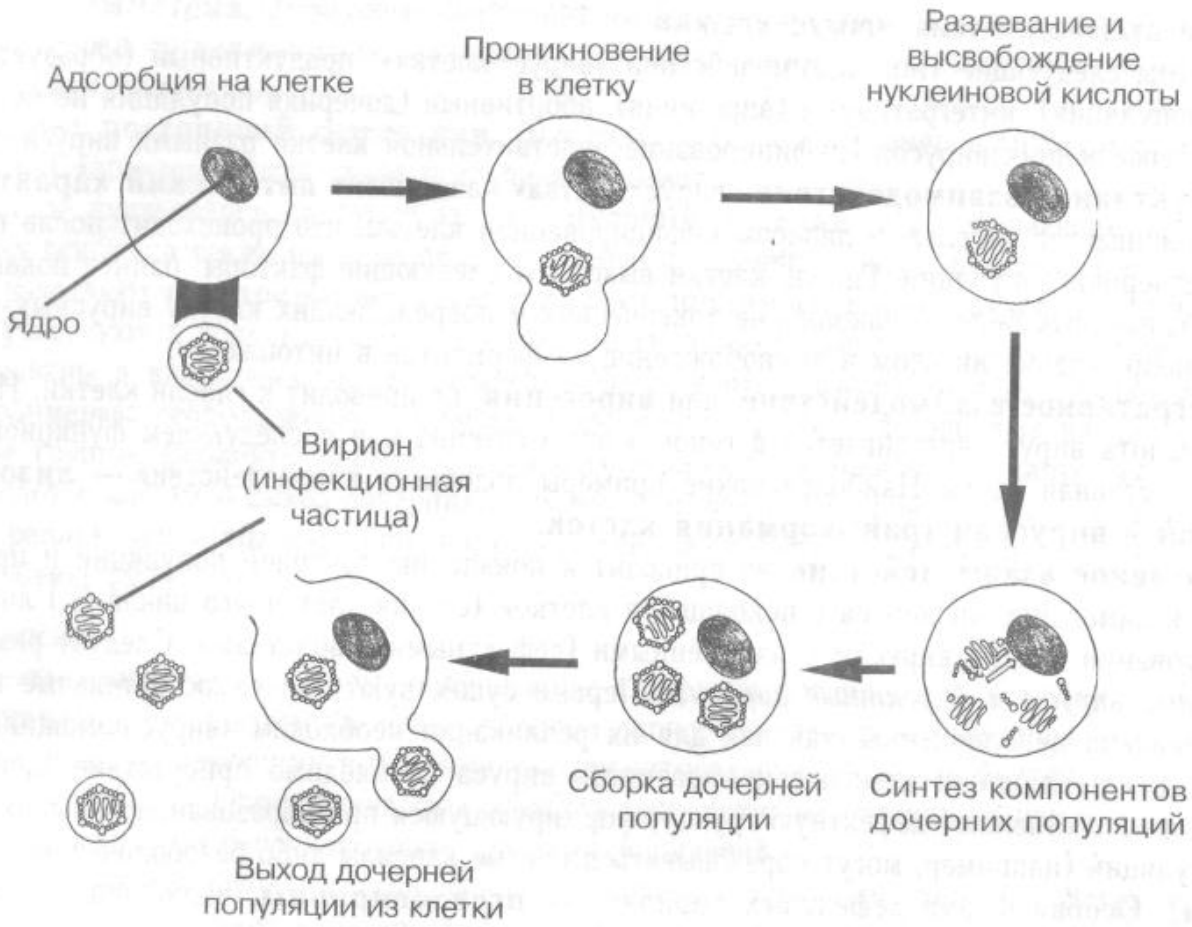
3. *Интегративный тип*, или вирогения — характеризуется встраиванием (интеграцией) вирусной ДНК в виде провируса в хромосому клетки и их совместным сосуществованием (совместная репликация).

Репродукция вирусов: Продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой, т. е. *репродукция* вируса (лат.*ге* — повторение, *productio* — производство), проходит в 6 стадий: 1) адсорбция вирионов на клетке; 2) проникновение вируса в клетку; 3) «раздевание» и высвобождение вирусного генома (депротеинизация вируса); 4) синтез вирусных компонентов; 5)

формирование вирионов; 6) выход вирионов из клетки. У различных вирусов эти стадии отличаются.

Адсорбция вирусов: Первая стадия репродукции вирусов — адсорбция, т. е. прикрепление вириона к поверхности клетки. Она протекает в две фазы. Первая фаза — неспецифическая, обусловленная ионным притяжением между вирусом и клеткой, включая и другие механизмы. Вторая фаза адсорбции — высокоспецифическая, обусловленная гомологией, комплементарностью рецепторов чувствительных клеток и «узнающих» их белковых лигандов вирусов. Белки на поверхности вирусов, узнающие специфические клеточные рецепторы и взаимодействующие с ними, называются *прикрепительными* белками (в основном это гликопротеины) в составе липопротеиновой оболочки.

Основные этапы репродукции вирусов



Специфические рецепторы клеток имеют различную природу, являясь белками, липидами, углеводными компонентами белков, липидов и др. Так, рецепторами для вируса гриппа является сиаловая кислота в составе гликопротеинов и гликолипидов (ганглиозидов) клеток дыхательных путей. Вирусы бешенства адсорбируются на ацетилхолиновых рецепторах нервной ткани, а вирусы иммунодефицита человека — на CD4-рецепторах Т-хелперов, моноцитов и дендритных клеток. На одной клетке находится от десяти до ста тысяч специфических рецепторов, поэтому на ней могут адсорбироваться десятки и сотни вирионов.

Наличие специфических рецепторов лежит в основе избирательности поражения вирусами определенных клеток, тканей и органов. Это так называемый *тропизм* (греч. *tropos* — поворот, направление). Например, вирусы, репродуцирующийся преимущественно в клетках печени, называются гепатотропными, в нервных клетках — нейротропными, в иммунокомпетентных клетках-иммунотропными.

Проникновение вирусов в клетку. Вирусы проникают в клетку путем рецептор-зависимого эндоцитоза (виропексиса), или слияния оболочки вируса с клеточной мембраной, или же в результате сочетания этих механизмов.

Рецептор-зависимый эндоцитоз происходит в результате захватывания и поглощения вириона клеткой: клеточная мембрана с прикрепленным вирионом впячивается с образованием внутриклеточной вакуоли (эндосомы), содержащей вирус. За счет АТФ- зависимого «протонного» насоса содержимое эндосомызакисляется, что приводит к слиянию липопротеиновой оболочки сложно организованного вируса с мембраной эндосомы клеточной мембраной, а внутренний компонент вируса попадает в цитозоль клетки. «Раздевание» (депротеинизация) вирусов. В результате депротеинизации удаляются поверхностные структуры вируса и высвобождается его внутренний компонент, способный вызывать

инфекционный процесс. Первые этапы «раздевания» вируса начинаются в процессе его проникновения в клетку путем слияния вирусных и клеточных мембран или же при выходе вируса из эндосомы в цитозоль. Последующие этапы «раздевания» вируса тесно взаимосвязаны с их внутриклеточным транспортом к местам депротеинизации. Для разных вирусов существуют свои специализированные участки «раздевания» в клетке: для пикорнавирусов — в цитоплазме с участием лизосом, аппарата Гольджи; для герпесвирусов — околоядерное пространство или поры ядерной мембраны; для аденовирусов — сначала структуры цитоплазмы, а затем нуклеиновых кислот вируса, который разобщен во времени и пространстве. Синтез осуществляется в разных частях клетки, поэтому такой способ размножения вирусов называется *дизъюнктивным* (от лат. *disjunctus* — разобщенный).

Синтез вирусных белков. В зараженной клетке вирусный геном кодирует синтез двух групп белков: неструктурных белков, обслуживающих внутриклеточную репродукцию вируса на разных его этапах; структурных белков, которые входят в состав вириона (геномные, связанные с геномом вируса, капсидные и суперкапсидные белки). К *неструктурным белкам* относятся: 1) ферменты синтеза РНК или ДНК (РНК- или ДНК-полимеразы), обеспечивающие транскрипцию и репликацию вирусного генома; 2) белки-регуляторы; 3) предшественники вирусных белков, отличающиеся своей нестабильностью в результате быстрого нарезания на структурные белки; 4) ферменты, модифицирующие вирусные белки, например, протеиназы и протеинкиназы.

Синтез белков в клетке осуществляется в соответствии с хорошо известными процессами *транскрипции* (от лат. *transcriptio* — переписывание) путем «переписывания» генетической информации с нуклеиновой кислоты в нуклеотидную последовательность информационной РНК (иРНК) и *трансляции* (от лат. *translatio* — передача) — считывания иРНК на рибосомах с образованием белков. Передача наследственной информации в отношении

синтеза иРНК у разных групп вирусов неодинакова.

ДНК-содержащие вирусы реализуют генетическую информацию так же, как и клеточный геном, по схеме: геномная ДНК вируса ->транскрипция иРНК - трансляция белка вируса.

Причем ДНК-содержащие вирусы используют для этого процесса клеточную полимеразу (вирусы, геномы которых транскрибируются в ядре клетки — аденовирусы, паповавирусы, герпесвирусы) или собственную РНК-полимеразу (вирусы, геномы которых транскрибируются в цитоплазме, например поксвирусы).

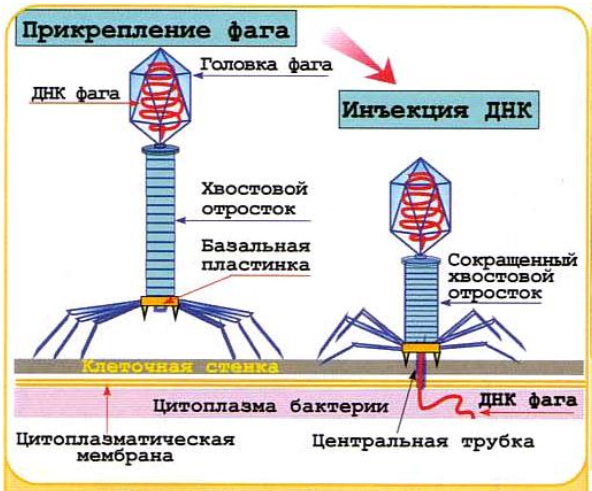
Бактериофаги (от «бактерия» и греч. *phagos* — пожирающий)—вирусы бактерий, специфически проникающие в бактерии, паразитирующие в них вплоть до гибели (лизиса) бактериальной клетки. Впервые явление самопроизвольного лизиса сибиреязвенных бактерий наблюдал в 1898 г. один из основоположников отечественной микробиологии Н. Ф. Гамалея. В 1915 г. английский бактериолог Ф. Туорт описал способность фильтрата стафилококков растворять свежую культуру этих же бактерий. Однако лишь французский ученый Ф. Д'Эрелль (1917) правильно оценил это явление, выделяя фильтрующийся литический агент из испражнений больных дизентерией.

Добавление литического агента (фильтрата испражнений) к мутной бульонной культуре дизентерийных бактерий приводило к полному просветлению среды. Аналогичный эффект Ф. Д'Эрелль наблюдал и на плотных питательных средах, засеянных смесью литического агента с соответствующими бактериями. На фоне сплошного бактериального роста появлялись стерильные пятна круглой или неправильной формы— участки лизиса бактерий, названные «негативными колониями», или «бляшками».

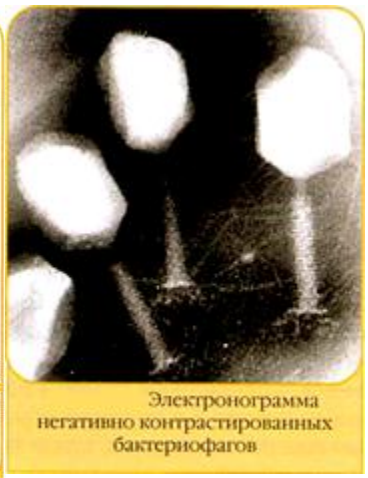
Ф. Д'Эрелль сделал заключение, что открытый им литический агент является вирусом бактерий, и назвал его «бактериофагом» — пожирателем бактерий.

Бактериофаги широко распространены: они выявлены у большинства бактерий, а также у других микроорганизмов, например у грибов. Поэтому бактериофаги в широком смысле слова часто называют просто *фагами*.

Бактериофаги принято обозначать буквами латинского, греческого или русского алфавита, часто с цифровым индексом, перед которыми стоит название вида бактерий (например, фаги *E. coli* T2). Для обозначения группы родственных фагов используют родовые и видовые названия микробов, из которых выделены соответствующие фаги: колифаги, стафилофаги, актинофаги, микофаги и т. д.



Взаимодействие бактериофага с оболочкой бактерии


Электронограмма негативно контрастированных бактериофагов

Строение бактериофагов изучают с помощью электронной микроскопии образцов, контрастированных напылением металлов или фосфорно-вольфрамовой кислотой. В зависимости от формы и структурной организации фаги подразделяют на несколько морфологических типов: нитевидные; мелкие кубические (некоторые из них имеют аналоги отростков); фаги сперматозоидной формы, т. е. с кубической головкой и хвостовым отростком, имеющие сокращающийся или не сокращающийся чехол отростка. Размеры фагов колеблются от 20 до 800 нм (нитевидный тип).

Наиболее изучены крупные бактериофаги, имеющие форму сперматозоида и сокращающийся чехол отростка, например, колифаги Т2, Т4, Тб. Они состоят из головки икосаэдрического типа размером 65-100 нм и хвостового отростка длиной более 100 нм.

Формирование вирусов**:** Вирионы формируются путем самосборки: составные части вириона транспортируются в места сборки вируса — участки ядра или цитоплазмы клетки. Соединение компонентов вириона обусловлено наличием гидрофобных, ионных, водородных связей и стерического соответствия.

Существуют следующие общие принципысборки вирусов**:**

Формирование вирусов — многоступенчатый процесс с образованием промежуточных форм, отличающихся от зрелых вирионов по составу полипептидов.

Сборка просто устроенных вирусов заключается во взаимодействии вирусных нуклеиновых кислот с капсидными белками и в образовании нуклеокапсидов.

У сложно устроенных вирусов сначала формируются нуклеокапсиды, которые взаимодействуют с модифицированными мембранами клеток (будущей липопротеиновой оболочкой вируса). Причем сборка вирусов, реплицирующийся в ядре клетки, происходит с участием мембраны ядра, а сборка вирусов, репликация которых идет в цитоплазме, осуществляется с участием мембран эндоплазматической сети или плазматической мембраны, куда встраиваются гликопротеины и другие белки оболочки вируса.

У ряда сложно устроенных вирусов минус- нитевых РНК-вирусов (ортомиксовирусов, парамиксовирусов) в сборку вовлекается так назы-

ваемый матриксный белок (М-белок), который расположен под модифицированной клеточной мембраной. Обладая гидрофобными свойствами, он выполняет роль посредника между нуклеокапсидом и вирусной липопротеиновой оболочкой.

Свойство специфичности бактериофагов применяют на практике, создавая специализированные иммунобиологические препараты — фаги. Их используют для идентификации выделенных бактерий, их выявления в объектах окружающей среды, а также для лечения и профилактики некоторых инфекционных болезней.

• Поскольку бактерии одного вида часто различаются по набору рецепторов для строго определённых (типовых) вирусов, то их разделяют на фаговары (фаготипы). Типирующие наборы бактериофагов применяют при эпидемиологических исследованиях, выявляющих резерву ар инфекции, пути передачи возбудителя и его хозяев.

• По содержанию бактериофагов в объектах окружающей среды (например, воде) судят о наличии в них патогенных бактерий, в которых они размножаются. Аналогичные подходы используют при эпидемиологическом анализе вспышек инфекционных заболеваний. Выделение бактерий одного фаговара от разных больных указывает на общий источник заражения, в противном случае следует искать несколько источников.

• Использование бактериофагов с терапевтической целью ограничивает их строгая специфичность, так как вероятность наличия патогенов, чувствительных критическому действию фага, сравнительно невелика. Тем не менее и по настоящее время продолжают применять дизентерийные, сальмонеллёзные, стафилококковые и некоторые другие препараты бактериофагов.

Задания для самостоятельной работы.

1. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
2. Выделения микроорганизмов по морфологическим при знакам.

3. Выделения у больного исследуемый материал.
4. Постановка бактериологического диагноза.
5. Постановка серологического диагноза.
6. Проведения биологической пробы.
7. Интерпретация иммунологических реакций.

Ситуационные задачи.

Задача 1. В вирусологической лаборатории нет куриных эмбрионов, использованы для заражения все имеющиеся животные.

1.Что Вы будете использовать в данном случае для выделения вирусов?

Задача 2. При изучении препарата, окрашенного по Здродовскому, сделанного из содержимого желточного мешка куриного эмбриона, заражённого мокротой больного, обнаружили мелкие полиморфные красного цвета микроорганизмы.

1.Как называются эти микроорганизмы?

2.Почему Вы так решили?

Задача 3. При микроскопическом изучении гистологического препарата из продолговатого мозга собаки, окрашенного по Манну, обнаружили в цитоплазме нервных клеток круглые включения красного цвета.

1.Как называются эти включения?

2.При каком заболевании они обнаруживаются?

Задача 4. В лабораторию поступила кровь от больного сыпным тифом.

1.Какие методы культивирования Вы будете использовать для выделения риккетсий – возбудителей заболевания?

Задача 5. При определении фаготипа выделенной культуры стафилококка негативная колония обнаружена только в секторе с надписью «29», в секторах «52», «79», «80» отмечается сплошной рост.

1.Определите фаговар стафилококка.

Вопросы для контроля.

1. Какие микроорганизмы называются вирусами?

2. Химическое строение вириона?

3. Виды связи вируса с клеткой?

4. Какие стадии взаимосвязи вируса с клеткой?

5. Методы выращивания вирусов?

6. Методы индикации и идентификации вирусов?

7. Бактериофаги и применение их в практике?

МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РАСТЕНИЙ.

При приготовлении лекарств используются разные растения или из многих растений готовятся отвары. В составе лекарственных средств и готовых лекарственных препаратов могут быть различные микроорганизмы. Загрязнение микробами лекарственных средств полученных из растений зависит от типа растений и условия их выращивания. Потому-что, окружающая среда, особенно, почва может быть загрязнена микроорганизмами. Но нужно иметь в виду, что, в сырье лекарственных растений могут быть нормальные микрофлоры и фитопатогенные микроорганизмы, то есть могут бить заражены возбудителями болезни растений. Нормальная микрофлора растений бывают разные на листьях, в семьях, при корневой системе. Живущие и не приносящие вред для растений микробы объединены под понятия эпифитная микрофлора. На поверхности новой разрезанной листке в большинстве случаев обнаруживается *Bactherbicolaaureum*и *Psevdomonasfluorescens*. В меньших случаях споровидные бактерии: Bacmesentericus и Bacvulgatus; неспоровидные Bactputiodam, E. coli и грибы. Это микрофлора всегда бывает вне зависимости от географической зоне.

Bactherficolaaureum – Гр(-), короткие палочки, имеют 2 полярных жгутиков. На поверхности мясо-пептонногоагара образуют круглые, золотисто-желтые, студенистые колонии.

Psflureccens – полиморфные, палочки с полярными жгутиками, Гр(-). На плотных питательных средах образуют прозрачные колонии с неровными краями. На почве вокруг корня растений бывает интенсивный зона роста и микробы имеют повышенную активность, эта часть называется ризосферой.

Количественный и качественный состав ризосферы для каждого вида растений является специфичным. Часто встречаются неспорообразующие бактерии и микобактерии. Редко встречаются спорообразующие бактерии актиномицеты и грибы. Микроорганизмы почвы положительно влияют на растения, они необходимы для них, имеют симбиотические отношения или действуют вредно, могут привести их гибели. Бактерия почвы*Psflureccens*располагается в зоне ризосферы,играют огромную роль в защите от инфекции растений, то есть они защищают от фитопатогенных бактерий. Но именно эти бактерии попадая через поврежденные ткани растений являются причиной их гниения. Загрязнение микробами растений зависит от их условия, высоты и их целостности. Микробы чаще бывают у растений растущих на культуральных почвах, чем встречающиеся в лесу и полисадниках. Осенью на листьях бактерии чаще бывают чем весной. На листьях верхней части растений микробы встречаются реже чем на нижней части, причина этому являются брызги дождя, соприкасающиеся с почвой. Особенно растения загрязняются с микробами в поливных полях, в местах отходов или ранее загрязненных местах мусором, в лугах где пасется крупный рогатый скот. В составе растения растущих на этих местах могут быть патогенные микроорганизмы опасные для здоровья человека. Выщипанные или обрубленные растения должны сразу подвергаться обработке, потому что, они являются благоприятными условиями размножения микробов. На высушенных растениях жизнедеятельность микробов ослабевает, многие бактерии погибают.

Инфекционная заболеваемость растений вызываемые фитопатогенными микробами, если бактериального происхождения то

называется бактериозом. К бактериозам входят различные гниения, бактериальные пятна, ожоги, некрозы, завялости и другие. Гниение бывают сухие, влажные, при этом клетки растений мягкие, расщеплённые или наблюдается гибель части или целостности растения. При появления пятен меняется их форма, цвет и размер. При ожогах в основном плодоносных деревьях (листья, ветки, плоди) появляются водянистые пятна, наблюдается изменения цвета в черный или коричневый. Поврежденный лист погибает, а на плодах остаются пятна. У растений наблюдается отставания роста растений (карликовость), цвет их листьев светло-желтый, наблюдается гниение корня и гибель растений. На листьях, стволе и корнях растений появляются отростки, припухлость, их размер может увеличится. Такие раны на растениях наблюдается в развитии туберкулеза и рака. К вирусным заболеваниям растений относятся болезнь мозаика, желтушность, отставание в росте, карликовость и другие. У растениях встречаются грибковые заболевания, их называют микофитозами. Например: фузариоз, септариоз, гниение и другие. Инфекционные заболевания вызываемие актиномицетами называются актиномикозами.

Фитопатогенные бактерии относятся к следующим родам Erwinia, Pectobacterium, Pseudomonas, Xanthomonas, Rhizobium, Corynebacterium, Agrobacterium и другие. Род Erwinia входят несколько типов бактерий, они вызывают заболевания типа ожога. Например: Erwamylovora возбудитель ожога у плодовитых деревьях. К роду Pectobacterium – относятся бактерии приводящие к гниению растения. Свойства этих бактерий близки к роду Erwinia; отличаются они активностью пектолитика. Часто распространенные типы - Pectobact, phytophthorum, Pectobactcarotovorum, Pectobactaroidae являются возбудителями мягкого гниения растения. . К роду Pseudomons относятся многие типы бактерий, они дают неокрашенные колонии, например: Ps.syringae заражают листья растений – называются бактериальными пятнами. На листьях образуются в разных размерах пятна

ярких цветах, в зависимости от типа растений. Если большая часть заражена, то погибают. Вид Ps. Fluorescens включает в себя варианты бактерий живущие сапрофитной и вызывающие заболевания.Бактерии входящие в Xanthomonas на плотных питательных средах образуют желто пигментированные колонии. Бактерии повреждая листья, образуют пятна или проходя в сосуды растения приводят к их гибели. Некоторые бактерии, относящиеся к этому роду могут повреждать определенные растения. Например: Xanth. heterocea является очень токсичным бактерией, может повреждать более 25 видов растений. При этом появляются пятно разной формы, цвета и размеров. Бактерии(клубеньковые бактерии) входящие к роду Rhizobium паразитируют бобовых растениях и в корнях люпина. Род Corynebacterium вызывают сосудистые заболевания (трехобактериоз) и в малых случаях могут вызвать паренхиматозные заболевания. Отличая от других фитобактерий, эти бактерии являются Грам (+). Токсическое действие бактерий связано с их гликопептидами, выпуская их в наружную среду, за счет повреждения клеточной мембраны сосуды закупориваются и приводят к гибели растения. Например: Corynebactinsidoliosum приводят увяданию растений семейства бобовых. Corynbactfasians повреждают растения розоцвета относящиеся к семейства бобовых. Бактерии относящиеся к роду Agrobacterium приводят к развитию всяких опухолей у растений.

В последние годы определено, в образовании опухолей плазмиды индуцированы, получили название опухолевидными и через бактерии передаются в клетки растений. Повреждение растений и распространение бактериозов происходит через поврежденных семян, почвы, грунтовых вод, каплевых дождевых вод, насекомых и в некоторых случаях передаются через воздух, когда источник повреждения бывает массовым. Но передача бактериозов через воздух исключено.

Возбудители грибковых и бактериальных инфекций у растений в отношении возбудителей инфекции у человека и животных связано во

многом с почвой, это выражено особенными свойствами жизни растения. Роль погибших растений в передачи и распространения болезней важно, особенно в бактериальных заболевания, при этом сохраняя в себе остатки негнивших растения, почва является основным резервуаром инфекции. Но нужно не забывать, что фитопатогенные бактерии долго не живут в почве, причина этому антагонистические действие других бактерий, актиномицетов, грибов. Бактерии могут входит в растении при незначительных травмах. Вхождение бактерий в клетчатку растений, в определенной степени похожи как при входе бактерий на клетчатку животных, особенно, когда микробы выпускают ферменты для лизиса межклеточного вещества и токсины для уменьшения сопротивляемости и уничтожения клеток. При этом клетки мацерируются, отделяются друг-от друга, облегчается вход бактерий и грибов в клетки растений. Такие бактериозы называются паренхиматозами, пути распространения бактерий бывают интрацеллюлярные и межклеточные. Многие бактерии распространяются и размножаются в сосудистых узелках или в основном в части ксилемы. Сосуды закупориваются бактериями и растения увядает. Увядание растений объясняется действием микробного токсина. 3 группы бактерий повреждая растении, образуют опухоль.

Предмет изучающий заболевания растений называется фитопатологией и при подготовке специалистов занимающиеся растениями играет большую роль. При всех этапах приготовлении и хранения сырья лекарственных растений могут быть инфицированы микробами: при сборе, первичной обработке, сушении, размельчении, упаковке. А также инфицирование может происходит при готовке брикетов, гранул, таблеток, растительных порошков. Порча сырья в первую очередь происходит из-за высокой влажности, так как высокая влажность приводит к размножению гниющих бактерий и изменению фармакологических свойств этих растений. Сырья в аптеку приводят в размельченном виде, площадь инфицирования повышается, и

поэтому, требуется категорически строго соблюдать правила хранения, проводит бактериологический контроль. Микроорганизмы могут попадать в лекарственные средства приготовленные в заводах и аптеках. В заводах при производстве препаратов кроме санитарного режима проводится бактериологический контроль из каждой серии выпускаемых форм. Препараты вводящие парентеральным путем должны быть стерильными. В порошках и в некоторых таблетках число микроорганизмов не должно превышать нормы. В природе микроорганизмы распространены широко, а также в растениях, поэтому, рабочие работающие в галеновых заводах и фабриках, работники аптек, рабочие работающие в учреждения приготовления лекарств, заготовители сырья растений должны знать меры предохранения лекарств от загрязнения микроорганизмов. Для этого они должны знать микрофлору растений, микроорганизмы вызывающие болезни растений, пути попадания , а также порядок хранение лекарственных растений. При росте растений их микрофлора бывает разной и характеру роста влияет по разному. Заражение лекарственных растений микроорганизмами приводят порче растения и их нельзя для приготовления лекарства. Некоторые фитопатогенные бактерии живут очень долго в почве, резистентные к холоду, к действию солнечных лучей и сушению. В общем к фитопатогенным бактерия входят:

1. Ervini - эрвини
2. Psevdomanus - псевдоманус
3. Corinobacteria - коринобактерия
4. Acvobacteria – аквобактерия

Приготовленные препараты из лекарственных растений имеют свою микрофлору и имеют свои специфические свойства и они связаны следующими факторами:

1. Вида сырья и от состава питания
2. Химическому составу лекарственных микроорганизмов

3. Вида приготовления лекарства (кипячения, температура, давления, время действия)
4. Вида хранения
5. Санитарно-гигиенического состояния аптек

Заболевания лекарственных растений в основном можно разделить на 2 вида:

1. За счет заражения корня растения, заражение распространяется по всему стволу, при этом растение погибает;
2. Повреждение определенного участка растения (листья, корня, ветви)

Также, заболевания растений по типу протекания болезни различаются:

1. Протекающие образованием дёготи и слизи;
2. Болезни, протекающие процессом гниения;
3. Болезни, протекающие размножением грибков;
4. Помутнение и высыхание. При этом листья, ветки желтеют и высыхают.
5. Ожог. При этом цветы растения, новые ветки, листья, фрукты под действием бактерия чернеют и перегорают.
6. Образования пятен. В основном образуют грибы.
7. Образование припухлости. В основном образуют фитобактерии.

Борьба против развивающей болезней растений проводятся следующим образом:

1. Проведение карантинных работ.
2. Физико-химическая защита. В это входит отделение здоровых растений от зараженных, отделить зараженные части растения. Проводятся обезвреживание почвы, семян. Широко используются фунгициды.

Для профилактики загрязнения лекарств и лекарственных препаратов от микроорганизмов категорически нужно соблюдать следующие правила:

1. Использование сыря, не приводя вред микроорганизмам;
2. Правильное сохранение лекарственных средств и сырья, соблюдая правила чистоты, температуры и влажности;
3. Соблюдать условие, исключающее попадание микроорганизмов от внешней среды при подготовке лекарств (дезинфекция комнат, использование стерильных посудов и т.д.);
4. Соблюдение полной чистоты комнат, оборудования, посуд, одежды, а также соблюдение личной гигиены;
5. При многократном использовании лекарств и лекарственного сырья нужно хорошо обвернуть, чтобы они не были повреждены;
6. Если в составе лекарственного препарата однократного использования имеется вещества нерезестентные бактериям, то в таком случае таким лекарствам добавляют консерванты;

При инфицировании жидкого лекарственноговещества на дне посуды появляется осадок, количество осадка увеличивается, лекарство находящиеся в посуде мутнеет, на поверхности появляется пленка, появляется запах не специфичный для данного препарата и т.д. Во многих случаях наличие микроорганизмов в лекарстве и лекарственных сырье определяется только выводами микробиологических исследовании. Степень загрязненности лекарственных веществ или медицинских препаратов микроорганизмами выражается наличием количества микробной клетки на 1 г сухого препарата или 1 мл раствора. При определении степени загрязненности микроорганизмами нужно иметь в виду, что некоторые из них могут иметь свойства антимикробного действия. Обычно, антимикробные действия делятся на бактериостатические и

бактерицидное. Сами микроорганизмы могут быть относительно чувствительны или устойчивы к лекарственным продуктам. И это все усложняет методику определения загрязнения микроорганизмами лекарственных средств и требует, индивидуально относится к каждому форму лекарства.Имеется требования ВОЗ и фармакопеи ограничивающие микробного загрязнения не инъекционных медицинских препаратов. При применении не стерильных лекарственных веществ Peros в составе этих не стерильных лекарственных веществ не должно встречаться патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. При использовании местно интравагинально, а также, для лечения уха, носа используемых лекарственных препаратах количество микробной клетки не должно превышать 100 в 1 г (мл) лекарственного вещества. В составе лекарственных препаратов и лекарственных сырьях другого типа число сапрофитных бактерий не должно превышать 1000 клеток, а патогенные грибы 1 г препарата не должно превышать 100 клеток.

Задания для самостоятельной работы.

1. Какие микроорганизмы называются фитопатогенными?
2. Понятие о бактериозе.
3. Что относятся к бактериозам?
4. Понятие о микофитозы.
5. Какому роду относятся фитопатогенные бактерии?
6. Понятие о фитопатология.
7. Из-за чего происходит порча сырья?
8. Как различаются заболевания растений по типу протекания болезни?
9. Какие правило нужно соблюдать для профилактики загрязнения лекарственных препаратов?

10. Как определяется степень загрязненности лекарственных препаратов микробами?

ЭКОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ.

Экология (от греч. *oikos*— дом, место обитания) микроорганизмов изучает взаимоотношения микроорганизмов друг с другом и с окружающей средой, Микроорганизмы обнаруживаются в почве, воде, воздухе, на растениях, в организме человека и животных и даже в космосе.

Микроорганизмы — составная часть *биоценоза,*т. е. совокупности животных, растений и микроорганизмов, заселяющих *биотоп* — участок суши или водоема с однородными условиями жизни. Сообщество микроорганизмов, обитающих на определенных участках среды, называется *микробиоценозом.* Многочисленные микроорганизмы окружающей среды участвуют в процессах круговорота веществ в природе, уничтожают остатки погибших животных и растений, повышают плодородие почвы, поддерживают устойчивое равновесие в биосфере. В качестве нормальной микрофлоры они выполняют ряд полезных функций для организма человека.

Микрофлора почвы:Почва заселена разнообразными микроорганизмами, которые принимают участие в процессах почвообразования и самоочищения почвы, кругооборота в природе азота, углерода и других элементов. В почве обитают бактерии, грибы, лишайники (симбиоз грибов с цианобактериями) и простейшие. Численность бактерий в почве достигает 10 млрд клеток в 1 г. На поверхности почвы микроорганизмов относительно мало, так как на них губительно действуют УФ-лучи, высушивание и другие факторы.

Наибольшее число микроорганизмов содержится в верхнем слое почвы толщиной до 10 см. По мере углубления количество микроорганизмов уменьшается, и на глубине 3-4 м они практически отсутствуют.

Состав микрофлоры почвы зависит от ее типа и состояния, состава растительности, температуры, влажности и т. д. Большинство почвенных микроорганизмов способны развиваться при нейтральном pH, высокой относительной влажности, температуре от 25 до 45 °С.

Почва — главный резервуар и естественная среда обитания микроорганизмов, принимающих участие в процессах её формирования и самоочищения, а также в круговороте веществ (азота, углерода, серы, железа) в природе. Помимо неорганических веществ, почва состоит из органических соединений, образующихся в результате гибели и разложения живых существ. Микроорганизмы почвы обитают в водных и коллоидных плёнках, обволакивающих почвенные частицы. Состав микрофлоры почвы разнообразен и включает преимущественно спорообразующие бактерии, актиномицеты, спирохеты, архебактерии, простейшие, сине-зелёные водоросли, микоплазмы, грибы и вирусы. Состав микрофлоры зависит от вида почвы, способов её обработки, содержания органических веществ, влажности, климатических условий и других причин. В песчаных почвах преобладают аэробные организмы, в глинистых — анаэробы. Микроорганизмы почвы размножаются при 25-45 "С, термофильные виды (например, бактерии родов Thermomonospora, Thermococcus) — и при более высокой температуре. Околокорневая (ризосферная) зона растений [от греч. rhiza, корень] особенно насыщена микробами, образующими зону интенсивного размножения и повышенной активности, специфичную для каждого вида растений. При этом происходит непрерывная борьба за источники питания и кислород. Количество микроорганизмов в почве достигает нескольких миллиардов в 1 г. Больше всего их в унавоженной и подвернутой обработке (пахоте и аэрации) почве — до 4,8-5,2 млрд в 1 г. Меньше микробов содержится в лесной почве, ещё меньше— в песках (0,9-1,2 млрд в 1 г). Масса микроорганизмов в почве на 1 гектар в среднем составляет около 1000 кг. На состав микрофлоры почвы влияет деятельность человека; в частности,

регулярное перекапывание почвы отрицательно сказывается на сложившихся биоценозах, особенно лёгких почв (за счёт гибели анаэробных бактерий). Существенный вред микробным сообществам наносит загрязнение почвы отходами, содержащими токсические продукты. На состав микрофлоры неблагоприятно влияет регулярное попадание в почву выделений человека и животных, способствующее избыточному размножению отдельных групп микроорганизмов.

• *Микроорганизмы обильно и многообразно представлены в почве.* В её состав входят микобактерии, псевдомонады, спорообразующие бактерии, азотфиксирующие и нитрифицирующие бактерии, актиномицеты, грибы. Вокруг корней растений имеется зона интенсивного роста и повышенной активности микробов. Поверхность корневой системы колонизируют преимущественно псевдомонады и грибы. Последние вступают в симбиотические отношения с растениями и образуют микоризу (грибокорень), стимулирующую рост обоих партнёров. Насыщенность микробами различных почв варьирует — их значительно больше в почве, богатой органическими веществами и подвергающейся механической аэрации. Наибольшую микробную обсеменённость почв регистрируют на полях с фекальным орошением, свалках, местах выпаса скота. Нередко в состав микробных ценозов подобных мест входят и бактерии, патогенные для человека.

• *Микроорганизмы распределены в почве неравномерно.* На поверхности и в верхних слоях (толщиной 1-2 мм) их относительно мало из-за микробицидного действия солнечных лучей и высушивания. Наиболее многообразна и многочисленна микрофлора почвы на глубине 10-20 см, где протекают основные процессы превращения органических веществ, обусловленные деятельностью микробов. В глубоких слоях почвы микрофлора становится скудной.

• *В почве большинство представителей нормальной и патогенной микрофлоры человека и животных длительно не выживают.* Однако некоторые бактерии, входящие в состав нормальноймикрофлоры человека, включаются в биоценоз почвы, а отдельные виды остаются постоянными её обитателями. Эти факты объясняют трудности разделения микрофлоры почв на резидентную и транзиторную. Для выяснения роли почвы в передаче инфекционных болезней необходимо знать возможную продолжительность сохранения и размножения в ней патогенных бактерий (табл. 6-1). На время выживания патогенных бактерий в почве оказывают влияние многие факторы: состав и тип почвы, температура, влажность, воздействие атмосферных осадков, степень и характер загрязнения (преимущественно органическое, микробное или химическое).

Классификация почвенных патогенных микроорганизмов:

• Патогенные микроорганизмы, постоянно обитающие в почве (например, возбудитель ботулизма). Бактерии попадают в почву с испражнениями человека и животных, их споры сохраняются в ней неопределённо долго.

• Патогенные спорообразующие микроорганизмы, для которых почва — вторичный резервуар (например, возбудитель сибирской язвы). Бактерии попадают в почву с фекалиями человека и животных, прочими выделениями, а также с трупами погибших животных. При благоприятных условиях они могут размножаться и сохраняться длительное время в виде спор.

• Патогенные микроорганизмы, попадающие в почву с выделениями человека и животных исохраняющиеся в течение нескольких недель или месяцев. В эту группу входят различныеспоронеобразующие бактерии. Основные факторы, приводящие к быстрой гибели микроорганизмов, — неспособность к спорообразованию и антагонистические свойства микрофлоры почвы (конкуренция за источники энергии и питания).

Микрофлора воды:Вода — естественная среда обитания разнообразных микроорганизмов; из пресных и солёных вод выделяют представителей всех таксономических групп бактерий, простейших, грибов, водорослей и вирусов. Совокупность водных микроорганизмов — микробный планктон.

Типы водной среды.На качественный состав микрофлоры основное влияние оказывает происхождение воды как среды обитания: пресные поверхностные (воды рек, ручьёв, озёр, прудов и водохранилищ), подземные (почвенные, грунтовые, артезианские), атмосферные (дождь, снег) и солёные (морские и озёрные) воды. По характеру пользования выделяют питьевую воду (централизованного и местного водоснабжения; с забором из открытых водоёмов или подземных источников), воду плавательных бассейнов, лёд медицинский и хозяйственный. С санитарной точки зрения особого внимания требуют сточные воды: хозяйственно-фекальные, промышленные, смешанные (хозяйственно-фекальные и промышленные), талые и ливневые; микрофлора этих вод загрязняет природные воды.

Характер микрофлоры водоёмов определяется особенностями конкретной водной среды. Микрофлору водоёмов образуют две группы: аутохтонные (собственно водные) и аллохтонные (попадающие извне при загрязнении) микроорганизмы.

• Аутохтонная микрофлора — совокупность микроорганизмов, постоянно живущих и размножающихся в воде. Микробный состав воды напоминает микрофлору почвы, с которойвода соприкасается (придонные и прибрежные почвы).

В состав специфической водной микрофлоры входят Micrococcuscandicans и M. roseus, Sarcinalutea, Bacteriumaquatiliscommunis, Pseudomonasfluorescens, различные виды Proteus и Leptospira. Среди анаэробов в незагрязнённых водоёмах выделяют Bacilluscereus, B. mycoides, Chromobacteriumviolaceum, виды Clostridium.

• Аллохтонная микрофлора — совокупность микроорганизмов, случайно попавших в воду и сохраняющихся в ней сравнительно короткое время.

Биологическое загрязнение водоёмов. Воды поверхностных водоёмов открыты для всех видов микробной контаминации (загрязнения). Со сточными, ливневыми, талыми водами в водоёмы попадают многие виды микроорганизмов, способные резко изменить микробный биоценоз и санитарный режим.

• Основной путь микробного загрязнения — попадание неочищенных отходов и сточных вод.

• Микрофлора сточных вод состоит из обитателей кишечника человека и животных, включаяпредставителей нормальной и условно-патогенной флоры; в её состав могут входить и патогенные виды (возбудители кишечных инфекций, туляремии, иерсиниозов, лептоспирозов, вирусыполиомиелита, гепатита А и др.).

• Микробное загрязнение водоёмов происходит также при купании людей и животных, полоскании белья. В воде бассейнов можно обнаружить бактерии группы кишечной палочки (БГКП),энтерококк, стафилококк, нейссерии, пигментообразующие, спорообразующие бактерии, грибы и другие микроорганизмы (вирусы, простейшие). Если купающийся человек — бактерионоситель, то в воду могут попадать сальмонеллы и шигеллы.

Вода — неблагоприятная для размножения патогенных микроорганизмов среда; основнойбиотоп — организм человека или животных.

По загрязнённости различают полисапробные, мезосапробные и олигосапробные зоны.

Полисапробные зоны (зоны сильного загрязнения) содержат большое количество легко разлагающихся органических веществ и почти полностью

лишены кислорода. Микробный биоценоз подобных зон особенно обилен, но видовой состав ограничен анаэробными бактериями, грибами, актиномицетами. Количество бактерий в 1 мл воды в полисапробной зоне равно миллиону и выше.

Мезосапробные зоны (зоны умеренного загрязнения) характеризуются доминированием окислительных и нитрификационных процессов. Качественный состав разнообразен: в основном, нитрифицирующие, облигатно аэробные бактерии, а также виды Clostridium, Pseudomonas, Mycobacterium, Flavobacterium, Streptomyces, Candida и др. Общее количество микроорганизмов: сотни тысяч в 1 мл.

Олигосапробные зоны (зоны чистой воды) характеризуются окончившимся процессом самоочищения, небольшим содержанием органических соединений и окончанием процесса минерализации. Вода отличается высокой степенью чистоты. Количество бактерий от 10 до 1000 в 1 мл воды.

Патогенные микроорганизмы, попадающие в водоёмы, достаточно обильны в полисапробных зонах, постепенно отмирают в мезосапробных и практически не обнаруживаются в олигосапробных зонах.

Микрофлора воздуха:Воздух — среда, не поддерживающая размножение микроорганизмов; это определяется отсутствием питательных веществ и недостатком влаги. Кроме того, в воздухе более выражено микробицидное действие солнечных лучей УФ-спектра. Жизнеспособность микроорганизмов в воздухе обеспечивают взвешенные частицы воды, слизи, пыли и фрагментов почвы. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений значительно различаются по количественному и качественному составу микрофлоры. Бактериальная обсеменённость жилых помещений всегда выше, чем атмосферного воздуха; это справедливо и в отношении патогенных микроорганизмов, попадающих в воздух от больных людей, животных и бактерионосителей.

Микрофлору воздуха условно разделяют на резидентную (постоянно обнаруживаемую) и временную (обнаруживают спорадически). Наибольшее количество микробов содержится в околоземных слоях атмосферы. По мере удаления от земной поверхности воздух становится чище.

Постоянная микрофлора атмосферного воздуха формируется почвенными микроорганизмами. Более или менее регулярно в её состав входят Micrococcusroseus, M. flavus, M. candicans, Sarcinaflava, S. alba, S. rosea, Bacillussubtilis, B. mycoides, B. mesentericus, виды Actinomyces, грибы родов Penicillium, Aspergillus, Mucor и др.

Временная микрофлора атмосферного воздуха также формируется за счёт микроорганизмов почвы и видов, поступающих с поверхности водоёмов. Находящиеся в атмосферном воздухе микроорганизмы подвергаются солнечному и температурному воздействию, атмосферным осадкам и ветру. Поэтому микрофлора воздуха весьма динамична, непрерывно меняется и обновляется.

Контаминация воздуха патогенными микроорганизмами происходит капельным путём; микробы содержатся в составе аэрозоля, образующегося при разговоре, кашле, чиханьи. Кроме того, микроорганизмы попадают в воздух со слущивающимся эпителием кожных покровов, пылью из загрязнённого постельного белья и заражённой почвы.

• *Аэрозоль* — коллоидная система, состоящая из воздуха, капелек жидкости или твёрдых частиц, и включающая различные микроорганизмы. Размер аэрозольных частиц варьирует от 10 до 2000 нм. При чихании может образовываться до 40000 капель. В зависимости от размера частиц, электрического заряда, скорости движения в воздухе различают капельную и пылевую фазы аэрозоля, а также капельные ядрышки.

Капельная фаза представлена мелкими каплями, длительно сохраняющимися в воздухе, но испаряющимися до оседания.

Пылевая фаза — крупные, быстро оседающие частицы, в результате, образующие пыль, способную подниматься в воздух.

Капельные ядрышки— мелкие капельки аэрозоля (до 100 нм); высыхая, остаются в воздухе во взвешенном состоянии и образуют устойчивую аэродисперсную систему. В них частично сохраняется влага, поддерживающая жизнеспособность микроорганизмов. Последние в составе капельных ядрышек могут переноситься на значительные расстояния.

Задания для самостоятельной работы.

1. Взятие материала с объектом внешней среды.
2. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
3. Выделение микроорганизмов по морфологическим признакам.
4. Виды стерилизации.
5. Приготовление питательных сред.

Ситуационные задачи по теме:

Задача 1. Вы хотите определить коли-титр и коли-индекс воды.

1.Как будете проводить забор водопроводной воды?

2.Как будете проводить забор воды из водоёма?

Задача 2. Вы хотите произвести забор воздуха для подсчёта микробного числа аспирационным методом.

1.Перечислите приборы, которые можно использовать для этих целей.

2.Сформулируйте принцип их действия.

Задача 3. В лабораторию поступило молоко для санитарно-микробиологического исследования.

1.Какие показатели будут изучены с этой целью?

2.Что для этого следует приготовить?

Задача 4. При санитарно-бактериологическом обследовании водопроводной воды обнаружили результаты: микробное число 125, коли-титр 250, коли-индекс 4.

1.Ваше заключение?

Задача 5. При санитарно-бактериологическом обследовании воздуха операционной до операции обнаружили результаты: микробное число 8500, патогенных стафилококков и стрептококков нет.

1.Ваше заключение?

Задача 6. При санитарно-бактериологическом обследовании мороженного обнаружены результаты: микробное число 100000, коли-титр 0,3.

1.Ваше заключение?

Вопросы для контроля.

1. Что называется биоценозом?
2. Какие бактерии является санитарнымипоказателем микроорганиз-мов?
3. Что такой мутуализм?
4. Какой тип связи является антагонизм?
5. Что такой комменсализм?
6. На каком слое почвы встречается много микроорганизмов?
7. Ч то определяет коли-индекс и коли-титр почвы?
8. Как определяется общее количество коли-индекси коли-титр микроорганизмов?
9. На каком уровне микроорганизмы встречаются в воздухе?

МИКРОФЛОРА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Организм человека заселен (колонизирован) примерно 500 видами микроорганизмов *со*ставляющими его нормальную микрофлору виде сообщества микроорганизмов (микробиоценоз*)*. Они находятся в состоянии равновесия (эубиоза) друг с другом и организмом человека. Большинство этих микроорганизмов являются-комменсалами, не причиняющими вреда человеку. Микрофлора колонизирует поверхность тела и полости, сообщающиеся с окружающей средой.

В норме микроорганизмы отсутствуют в легких, матке и во всех внутренних органах. Различают нормальную микрофлору различных биотопов: кожи, слизистых оболочек рта, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и мочеполовой системы. В организме человека выделяют постоянную и транзиторную микрофлору. Постоянная(резидентная, индигенная, или автохтонная) микрофлора представлена микроорганизмами, постоянно присутствующими в организме. Транзиторная(непостоянная, или аллохтонная) микрофлора не способна к длительному существованию в организме.

Постоянную микрофлору можно разделить облигатную и факультативную. Облигатная микрофлора (бифидобактерии, лактобактерии, пептострептококки, кишечные палочки др.) является основоймикробиоценоза, а факультативная микрофлора стафилококки, стрептококки, клебсиеллы, клостридии, некоторые грибы и др.)

Организм человека и его нормальная микрофлора составляют единую экологическую систему (эндоэкологию). Количество микроорганизмов у взрослого человека составляет около 10^{14} особей, причем преобладают в значительной степени облигатные анаэробы. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, микроэкология заключены в высокогидратированный экзополисахаридно-муциновый матрикс, образуя биологическую пленку, устойчивую к различным воздействиям.

Нормальная микрофлора тела человека

Виды	Частота выделения	Виды	Частота выделения
Кожа			
Staphylococcus aureus	++	*Mycobacterium*	++
Толстая кишка			
Staphylococcus epidermidis	+	*Staphylococcus aureus*	+
Corynebacterium	++++	Зеленящие стрептококки	++
Propionibacterium acnes	++++	Стрептококки группы В	+
Malassezia furfur	++++	*Enterococcus*	++
Candida	+	*Lactobacillus*	+++
Полость рта и носоглотка			
Staphylococcus aureus	+	*Actinomyces*	+
S. epidermidis	+++	*Clostridium*	++++
Зеленящие стрептококки	++++	*Pseudomonas*	+
S. pneumoniae	++	Прочие неферментирующие	+
Enterococcus	+	энтеробактерии	
Lactobacillus	++		++++
Actinomyces	+	*Treponema*	+
Пептострептококки	+	*Candida*	+
Neisseria	++	*Mycobacterium*	+
Влагалище			
Haemophilus influenzae	+		
Haemophilus	+	*Mycoplasma*	±
Bacteroides	++	*Ureaplasma urealyticum*	±
Porphyromonas	++	*S. epidermidis*	+
Prevotella	++	Стрептококки группы В	+
Fusobacterium	++++	Зеленящие стрептококки	+
Veilonella	++++	*Enterococcus*	+
Treponema	+++	*Lactobacillus*	++++
Candida	++	*Actinomyces*	+
Полость носа			
Staphylococcus aureus	++	Пептострептококки	+
S. epidermidis	++++	*Clostridium*	++
Зеленящие стрептококки	++	Бифидобактерии	+
S. pneumoniae	+	*Propionibacterium acnes*	+
Neisseria	+	*Neisseria*	±
Haemophilus	+	*Acinetobacter*	+
Наружное ухо			
S. epidermidis	++++	Энтеробактерии	+
Pseudomonas	+	*Bacteroides*	+
Конъюнктива		**Наружные половые органы и передний отдел мочеиспускательного канала**	
Staphylococcus aureus	+	*Candida*	++
S. epidermidis	++++	Кожная микрофлора (см. выше)	
Haemophilus	+	*Mycoplasma*	±
Пищевод и желудок			
Выжившие бактерии из дыхательных путей и пищевых масс	+	*Ureaplasma urealyticum*	±
Тонкая кишка			
Enterococcus	++	*Bacteroides*	+++
Lactobacillus	+++	Пептострептококки	+
Clostridium	++	*Mycobacterium*	++
Энтеробактерии	++		

++++ — выделяют практически всегда; +++ — обычно выделяют; ++ — выделяют часто; + — выделяют иногда; ± — выделяют сравнительно редко.

Микрофлора кожи. На коже, в ее более глубоких слоях (волосяных мешочках, протоках сальных и потовых желез), анаэробов в 2—10 раз больше, чем аэробов. Кожу колонизируют грамположительные бактерии (пропионибактерии, коринеформные бактерии, эпидермальные стафилококки и другие коагулазаотрицательные стафилококки,микрококки, пептострептококки, стрептококки, *Dermabacterhominis),*дрожжеподобные грибы рода *Pityrosporum*(новое название — *Malassezia),*реже встречается транзиторная микрофлора (*Staphylococcusaureus, Streptococcuspyogenes и др.).*При ослаблении организма на коже возрастает количество грамотрицательных бактерий.

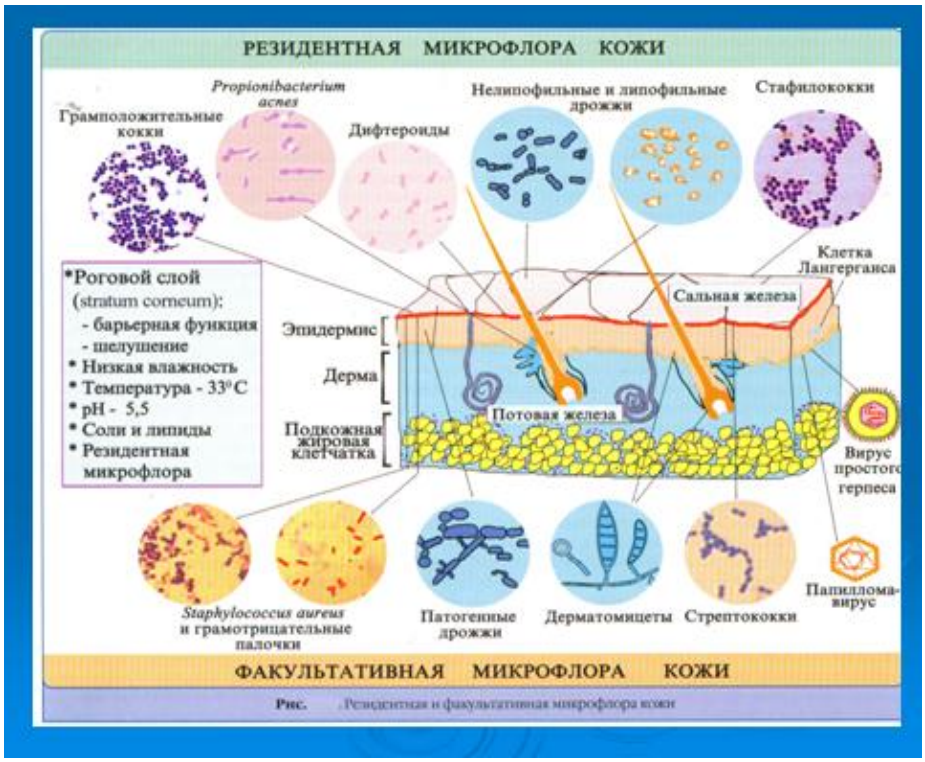


Рис. Резидентная и факультативная микрофлора кожи

В норме на 1 см^2 кожи приходится менее 80000 микроорганизмов, и это количество не увеличивается в результате действия бактерицидных стерилизующих факторов. Например, в поте кожи обнаружены иммуноглобулины классов А и G, трансферрин, лизоцим, органические кислоты и другие противомикробные вещества. Низкий уровень pH (5,5), низкая температура кожи также ограничивают размножение микроорганизмов. Процесс самоочищения кожи усиливается на чисто

вымытой коже. Более увлажненные участки кожи колонизируются наибольшим количеством микроорганизмов (10^6 на 1 $см^2$), например, в паховых складках, межпальцевых пространствах, подмышечных впадинах. Усиленный рост микроорганизмов происходит при загрязнении кожи; при ослаблении организма размножающиеся там микроорганизмы определяют запах тела. Через грязные руки происходит контаминация (загрязнение) лекарственных средств микроорганизмами, что приводит к их последующей порче.

Микрофлора конъюнктивы. На конъюнктиве глаза имеется небольшое количество коринеформных бактерий и стафилококков. Незначительное количество микробов на конъюнктиве обусловлено действием лизоцима и других бактерицидных факторов слезной жидкости.

*Микрофлора верхних дыхательных путей.*В верхние дыхательные пути попадают пылевые частицы, нагруженные микроорганизмами, большая часть которых задерживается и погибает в носо- и ротоглотке. Здесь растут бактероиды, коринеформные бактерии, гемофильные палочки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, нейссерии, пептококки, пептострептококки и др. Трахея, бронхи и альвеолы обычно стерильны.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта. Микрофлора пищеварительного тракта является наиболее представительной по своему качественному и количественному составу. При этом микроорганизмы свободно обитают в полости пищеварительного тракта, а также колонизируют слизистые оболочки в виде биологической пленки.

*Микрофлорараполости рта*обитают многочисленные микроорганизмы. В 1 мл слюны обитает до 10^s бактерий. Этому способствуют остатки пиши во рту, благоприятная температура (37 ^oC) и щелочная реакция среды. Анаэробов больше, чем аэробов, в 100 раз и более. Здесь обитают разнообразные бактерии: бактероиды, превотеллы, порфиромонады, бифидобактерии, эубактерии, фузобактерии, лактобактерин, актиномицеты,

гемофильные палочки, лептотрихии, нейссерии, спирохеты, стрептококки, стафилококки, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы и др. Обнаруживаются также грибы рода *Candida* и простейшие *(EnumaeЬo gingivaUs, Trichomonasremix).*

Различные виды бактерии имеют определенное топографическое распространение. В слюне — *S. salivarius;*на зубах*S. mutans.* Актиномицеты присутствуют в больших количествах на языке, десневых карманах, на зубной бляшке и в слюне. Ассоцианты нормальной микрофлоры и продукты их жизнедеятельности образуют зубной налет.

Пищевод практически не содержит микроорганизмов.

Желудок. Микрофлора желудка представлена лактобациллами и дрожжами, единичными кокками и грамотрицательными бактериями. Концентрация бактерий меньше, чем 10^3 на 1 мл. Она несколько беднее, чем, например, микрофлора кишечника, так как желудочный сок имеет низкое значение pH, неблагоприятное для жизни многих микроорганизмов. Желудок в норме — это своеобразная стерилизационная камера (соляная кислота, пепсиноген — предшественник пепсина и др.), подавляющая патогенные микроорганизмы.

Тонкая кишка. В тонкой кишке находится 10^5-10^8 микроорганизмов на 1 мл содержимого. Здесь обнаруживаются бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, эубактерии, энтерококки, порфиромонады, превотеллы и анаэробные кокки.

Толстая кишка. Наибольшее количество микроорганизмов накапливается в *толстой кишке*. В 1 г фекалий содержится до Н микробных клеток. Около 95 % всех видов микроорганизмов составляют анаэробные бактерии.

Основными представителями микрофлоры толстой кишки являются: грамположительные анаэробные палочки (бифидобактерии лактобациллы, эубактерии); грамположительные спорообразующие анаэробные.палочки

(клостридии перфрингенс и др.); энтерококки; грамотрицательные анаэробы палочки (бактероиды); грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки (кишечные палочки и сходные с ними бактерии сем. *Enterobacteriaceae* — цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, протей и др.); анаэробные грамположительные кокки (пептострептококки, пептококки, *Gemella morbillorum).* На эпителии успешно растут спирохеты.

В меньших количествах обнаруживаются фузобактерии, порфиромонады, превотеллы, пропионибактерии, вейлонеллы, стафилококки, синегнойная палочка и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (C. *glabrata,*C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei).

Количество простейших(Blastocystishominis, Chilomastixmesnili,Endolimax папа, coli, hartmanni, Entamoebapolecki, Enteromonashominis, Iodamoebabutschlii, Retortamonasintestinalis и Trichomonashominis)колеблется в норме в зависимости от диеты и действия факторов окружающей среды.

Рост посторонней микрофлоры задерживается в результате антагонистических свойств нормальной микрофлоры и блокирующего действия секреторного IgA. Кроме того, у младенцев угнетающим действием обладает лактоферрин поступающий с грудным молоком матери.

Микрофлора мочеполового тракта. Мочеточники, мочевой пузырь, матка, простата обычно стерильны. Микрофлора гениталий представлена эпидермальными стафилококками, коринеформными бактериями, зеленящими стрептококками, микобактериями *(*Мус. snieg кандидами и энтеробактериями. На оболочке передней уретры у встречаются в норме стафилококки.

Значение микрофлоры организма человека.

Нормальная микрофлора организма является своеобразным «экстракорпоральным органом», играющим важную роль в жизнедеятельности человека. Значение и функции нормальной микрофлоры многообразны:

• Нормальная микрофлора является одним из факторов неспецифической резистентности организма.

• Нормальная микрофлора обладает антагонистическими свойствами против патогенной и гнилостной микрофлоры, так как продуцирует молочную, уксусную кислоты, антибиотики, бакгериоцины; конкурирует с посторонней микрофлорой за счет более высокого биологического потенциала.

• Нормальная микрофлора участвует в водно-солевом обмене, регуляции газового состава кишечника, обмене белков, углеводов, жирных кислот, холестерина, нуклеиновых кислот, а также в продукции биологически активных соединений: антибиотиков, витаминов (К, группы В и др.), токсинов и др.

• Нормальная микрофлора участвует в переваривании и детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, что сравнимо с функцией печени.

- Нормальная микрофлора участвует в рециркуляции стероидных гормонов и желчных сшей в результате экскреции метаболитов из печени в кишечник и последующего возврата в нее.
- Нормальная микрофлора выполняет морфокинетическую роль в развитии различных органов и систем организма, участвует в физиологическом воспалении слизистой оболочки и смене эпителия.
- Нормальная микрофлора выполняет антимутагенную функцию, разрушая канцерогенные вещества в кишечнике.

Дисбактериоз

На состав микробных сообществ полостей организма влияют различные факторы: состав и качество пищи, курение и употребление алкоголя, нормальная перистальтика и своевременное опорожнение кишечника и мочевого пузыря, качество пережёвывания пищи и даже характер трудовой деятельности (сидячий или иной). Наибольшее воздействие оказывают заболевания, связанные с изменениями физико-химических свойств эпителиальных поверхностей (например, синдром мальабсорбции), и приём антимикробных препаратов широкого спектра, действующих на любые, в том числе непатогенные микроорганизмы. В результате выживают более устойчивые виды — стафилококки, кандиды и грамотрицательные палочки (энтеробактерии, псевдомонады). Следствие этого — стойкие нарушения микробныхценозов — дисбактериозы, или дисбиозы. Наиболее тяжёлые формы дисбактериозов — стафилококковый сепсис, системный кандидоз и псевдомембранозный колит; среди всех форм доминируют поражения микрофлоры кишечника.

Показания для бактериологической диагностики дисбактериоза кишечника: длительно протекающие инфекции и расстройства, при которых не удаётся выделить патогенные энтеробактерии; затяжной период реконвалесценции после перенесённой кишечной инфекции; дисфункции ЖКТ на фоне или после проведённой антибиотикотерапии или у лиц, постоянно контактирующих с антимикробными препаратами. Исследования также следует проводить при болезнях злокачественного роста, у страдающих диспепсическими расстройствами,лиц, подготавливаемых к операциям на органах брюшной полости, недоношенных или травмированных новорождённых, а также при наличии бактериемии и гнойных процессов, трудно поддающихся лечению (язвенные колиты и энтероколиты, пиелиты, холециститы и др.).

Посевы изучают на наличие патогенных микроорганизмов и на нарушение соотношения различных видов микробов. Результаты

исследования следует считать объективными при анализе роста изолированных колоний в том случае, если можно изучить морфологию и подсчитать количество колоний на чашку Петри. После идентификации проводят пересчёт содержания микроорганизмов каждого вида на 1 г исследуемого материала. При обнаружении патогенной микрофлоры необходимо изучить её чувствительность к антибактериальным препаратам и бактериофагам. При определении чувствительности следует отдавать предпочтение антибиотикамузкого спектра для возможно более направленного подавления патогенов.

К оценке результатов следует подходить осторожно, поскольку состав кишечной микрофлоры варьирует. Необходимо отличать истинный дисбактериоз от дисбактериальных реакций (сдвиги в составе микрофлоры незначительны, либо кратковременны и не требуют специфической коррекции). При истинном дисбактериозе нарушения микробного ценоза обычно коррелируют с клиническими проявлениями, и их нормализация достаточно длительна (20-30 сут). При оценке результатов следует указать наличие или отсутствие патогенной микрофлоры и дать состав присутствующих микроорганизмов.

Повторные исследования. Следует отразить положительную или отрицательную динамику изменения в составе микробных сообществ.

Коррекция дисбактериозов. Для коррекции дисбактериозов следует применять эубиотики — взвеси бактерий, способные восполнить численность недостающих или дефицитных видов. В отечественной практике широко применяют бактерийные препараты в виде высушенных живых культур различных бактерий, например, коли-, лакто- и бифидобактерины (содержащие соответственно Escherichiacoli, виды Lactobacillus и Bifldobacterium], бификол (содержащий виды Bifldobacterium и Escherichiacoli), бактисубтил (культура Bacillussubtilis) и др.

Ситуационные задачи .

Задача 1. В мазке из колонии, выросшей при посеве-отпечатке пальцев рук обнаружены грамположительные шаровидной формы кокки, расположенные в виде гроздьев винограда.

Оцените результат исследования.

Задача 2. В мазке из фекалий взрослого человека вы обнаружили небольшое количество Г- палочек и большое количество дрожжей и дрожжеподобных грибов.

Оцените результат исследования.

Задача 3.В мазках здорового ребенка вы обнаружены клетки эпителий, Г+ кокки и Г-палочки.

Оцените результат исследования.

Задача 4. В мазке из фекалий у ребенка вы обнаружели Lactobacteriumbifidumю. Lactobacteriumacidophilus, Streptococcuslactus. На каком вскармливание ребенок находиться.

Задания для самостоятельной работы.

1. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
2. Выделения микроорганизмов по морфологическим при знакам.
3. Выделения у больного исследуемый материал.
4. Постановка бактериологического диагноза.
5. Постановка серологического диагноза.
6. Проведения биологической пробы.

Вопросы для контроля.

1. Что относятся к микрофлоре кожи?
2. Что относится к микрофлоре слизистой оболочки глаза?
3. Что относится к микрофлоре уха?
4. Что относится к микрофлоре дыхательных путей?
5. Что относится к микрофлоре ротовой полости?
6. Что относится к микрофлоре пищеводно-кишечного тракта?

7. Что относится к микрофлоре мочевыделительных органов?
8. Значение микрофлоры кожи в жизни человека?
9. Что входит к основным функциям нормальной микрофлоры?
10. Какие органы в организмы считаются стерильными?
11. Как проявляется дисбактериоз?
12. Методы определения нормальной микрофлоры человека?

ИНФЕКЦИЯ.

Учение об инфекции — это учение о свойствах микробов, позволяющих им существовать в макроорганизме и оказывать на него патогенное воздействие, а также учение о защитно-приспособительных реакциях макроорганизма, препятствующих болезнетворному воздействию микробов на него. Учение об инфекции играет важную роль, так как позволяет понять, чем микробы, вызывающие инфекционный процесс, отличаются от непатогенных микробов и в чём разница между восприимчивым и невосприимчивым к микробам макроорганизмом. Это играет решающую роль в разработке препаратов для лечения и профилактики инфекционных болезней, а также в совершенствовании диагностических методов исследования. Знание особенностей развития и течения инфекционного процесса позволяет грамотно управлять им не только на молекулярном, но и на более высоких уровнях.

Термин «инфекция» (позднее лат. *infectio* — заражение, от лат. *inficio* вношу что-либо вредное, заражаю) или синоним инфекционный процесс обозначает совокупность физиологических и патологических восстановительно-приспособительных реакций, возникающих в восприимчивом макроорганизме при определенных условиях окружающей внешней среды в результате его взаимодействия с проникшими и размножающимися в нём патогенными или условно-патогенными бактериями, грибами и вирусами и направленных на поддержание постоянства внутренней среды макроорга-

низма (гомеостаза). Сходный процесс, но вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми — представителями царства Animalia, носит название инвазия (от лат. *jnvazio* — нападение, вторжение). В основе инфекционного процесса лежит феномен паразитизма, т. е. такой формы взаимоотношений между двумя организмами разных видов, при которой один из них, называемый *паразитом*, использует другого, называемого *хозяином*, в качестве источника питания и как место постоянного или временного обитания, причем оба организма находятся между собой *в антагонистических отношениях.* В отличие от сапрофитического образа существования паразитизм — это жизнь в живой среде. Неотъемлемым критерием паразитизма является патогенное воздействие паразита на организм хозяина и ответная, защитная реакция со стороны организма хозяина. Паразитизм — свойство, закрепленное за видом и передающееся по наследству. Все возбудители инфекционных и инвазионных болезней человека, животных и растений относятся к паразитам, т. е. способны к паразитической форме существования в живой системе.

Патогенность (син. болезнетворность) — это потенциальная способность микробов вызывать инфекционный процесс, т. е. проникать в макроорганизм определенного вида хозяина при естественных для данного микроба условиях заражения, размножаться в нем, вызывать различные нарушения гомеостаза и развитие ответных реакций со макроорганизма

Для патогенных микробов характернынозологическая специфичность *(от греч.* nosos— *болезнь и* logos— *учение)* и органотропностъ. *Нозологическая специфичность* заключается в том, что каждый вид патогенных микробов способен вызывать только для него характерный инфекционный процесс, а также симптомокомплекс патологических реакций, в какой бы восприимчивый макроорганизм они ни попали. Таким образом, *S.*Typhi вызывает только брюшной тиф, а *N. meningitidis*- менингококковую инфекцию.

В естественных условиях патогенные микробы должны проникать через определенные *входные ворота инфекции — ткани и органы, через которые микробы попадают в макроорганизм.*Например, *N. gonorrhoeae*проникает в макроорганизм через однослойный цилиндрический эпителий, расположенный в слизистой оболочке уретры, канале шейки матки, дистальных отделах прямой кишки и конъюнктиве глаза.

В связи с тем, что патогенность, являясь генотипическим видовым признаком, подвержена фенотипическим изменениям, *для обозначения степени патогенности*введено понятие «вирулентности» (от лат. *virulentus*— ядовитый). В отличие от патогенности, характеризующейся лишь *потенциальной способностью данного вида*вызывать инфекционный процесс, *вирулентность*— это динамичное *индивидуальное свойство данногоштамма*микроба вызывать развитие инфекционного процесса. Это мера патогенности и ее качественная характеристика или фенотипическое проявление генотипа.

Факторы патогенности — это материальные носители, обусловливающие способность микробов вызывать инфекционный процесс.

В отличие от сапрофитов, патогенные микробы для того, чтобы преодолеть естественные барьеры макроорганизма и существовать в нем, должны обладать способностью к *адгезии* и *колонизации, инвазивностъю*, т. е. способностью к преодолению защитных барьеров макроорганизма, проникновению во внутреннюю среду макроорганизма за пределы входных ворот инфекции и распространению в его тканях, проникновению в клетки макроорганизма (*пенетрация*), а также обладать *агрессивностью*, т. е. способностью подавлять неспецифическую и специфическую реактивность организма за счет агрессинов, интерферирующих с защитными факторами макроорганизма, в том числе *противостоять фагоцитозу.* Микробы могут подавлять фагоцитарную активность клеток на всех стадиях фагоцитоза. Антифагоцитарные свойства у микробов обусловлены не только наличием у них капсул, микрокапсул и слизистых чехлов, но и способностью многих

микробов образовывать вещества, подавляющие хемотаксис фагоцитирующих клеток, разрушающие хемоаттрактанты и фагоцитирующие клетки; противодействовать внутриклеточному перевариванию, препятствуя слиянию лисозомы с фагосомой; образовывать ферменты, инактивирующие перекисные радикалы, оказывающие кислород зависимый киллерный эффект; обладать резистентностью к лизосомальным ферментам; образовывать вещества, вызывающие лизис фаголизосомы (листериолизин, сальмолизин, контактный гемолизин шигелл); покидать фаголизосому; индуцировать апоптоз фагоцитирующих клеток.

Токсины бактерий— продукты метаболизма, оказывающие непосредственное токсическое воздействие на специфические клетки макроорганизма, либо опосредованно вызывающие развитие симптомов интоксикации в результате индукции ими образования биологически активных веществ.

По физико-химической структуре и биологическим свойствам токсины бактерий делятся на две группы, *белковые токсины* и *эндотоксины*. По механизму действия белковые бактериальные токсины делятся на пять групп: повреждающие клеточные мембраны; ингибиторы синтеза белка; активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными посредниками; протеазы; суперантигены, активирующие иммунный ответ макроорганизма.

Инфекционная болезнь — это специфическое инфекционное состояние, вызванное отдельным, самостоятельным в видовом, а иногда и типовом отношении возбудителем. Непосредственной причиной возникновения инфекционных болезней является внедрение в макроорганизм патогенных микробов и/или их токсинов, которые вступают во взаимодействие с клетками и тканями макроорганизма. Возбудителями инфекционных болезней являются патогенные бактерии, вирусы и грибы.

Механизмы передачи определяют способы перемещения инфекционного агента из заражённого организма в восприимчивый организм. Для этого возбудитель должен быть выведен из заражённого организма, некоторое время пребывать во внешней среде и внедриться в восприимчивый организм. Выделяют фекально-оральный, аэрогенный (респираторный), кровяной (трансмиссивный) и контактный механизмы передачи. Указанные механизмы передачи характерны для подавляющего большинства инфекций человека; с позиций эпидемиологии пути их распространения рассматриваются как горизонтальная передача возбудителя. Существует также группа заболеваний (обычно вирусных), возбудители которых способны трансплацентарно переходить от матери к плоду (вертикальная передача).

Факторы и пути передачи. *Факторы передачи — элементы внешней среды, обеспечивающие передачу возбудителей инфекционных болезней.* Ими могут быть вода, различные пищевые продукты, воздух, почва, членистоногие переносчики, бытовые предметы и т.д. *Пути передачи определяют конкретные факторы передани или их сочетание, обеспечивающие перенос инфекционного агента от больного человека или от носителя здоровому.* Обычно механизмы передачи инфекционного агента имеют несколько путей.

• Фекально-оральный механизм включает алиментарный, водный или контактно-бытовой пути передачи.

• Кровяной (трансмиссивный) механизм включает передачу возбудителей через укусы переносчиков, парентеральный и половой пути передачи.

• Аэрогенный (респираторный) механизм включает воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути передачи возбудителя.

• Контактный механизм включает раневой и контактно-половой пути передачи.

Специфичность пути передачи. Для большинства патогенных микроорганизмов *путь передачи от больного лица здоровому специфичен,* и нарушение эпидемического цикла может либо прервать его (например, попадание

шигелл в дыхательный тракт), либо усугубить тяжесть заболевания (например, попадание возбудителя сифилиса в кровоток через загрязнённую инъекционную иглу). С другой стороны, проникновение патогенного микроорганизма в области, резистентные к его инвазивным потенциям, обычно не вызывает заболевания (например, большинство возбудителей респираторных инфекций, попав в ЖКТ, погибает под действием желудочного сока и пищеварительных ферментов).

Различают следующие **периоды развития болезни**: инкубационный (скрытый); продромальный (начальный); период основных или выраженных клинических проявлений болезни (период разгара); период угасания симптомов болезни (ранний период реконвалесценции); период выздоровления (реконвалесценции). Период с момента внедрения микроба (заражения, инфицирования) в макроорганизм до начала первых клинических проявлений болезни получил название *инкубационного* (от лат. *incubo*— покоюсь или *incubatio* — без внешних проявлений, скрытое).*Продромальный, или начальный, период* (от греч. *prodromos* — предвестник) начинается с появления первых клинических симптомов болезни общего характера в результате интоксикации макроорганизма (недомогание, озноб, повышение температуры, головная боль, тошнота и т. д.). *Выраженные клинические проявления болезни* (период разгара), который характеризуется максимальной выраженностью общих неспецифических симптомов болезни и появлением специфических или абсолютных (облигатных, решающих, патогномоничных), свойственных только данной инфекции симптомов болезни, которые позволяют поставить точный клинический диагноз. В период угасания происходит исчезновение основных симптомов болезни, нормализация температуры. Этот период сменяется *периодом реконвалесценции* (от лат. *re* — обозначающего повторность действия и *convalescentia* — выздоровление), который характеризуется отсутствием клинических симптомов, восстановлением структуры и функции органов, прекращением размножения возбудителя в

макроорганизме и гибелью микроба, либо процесс может перейти в микробоносительство.

Эпидемический процесс — это процесс возникновения и распространения среди населения специфических инфекционных состояний — от бессимптомного носительства до манифестных заболеваний, вызванных циркулирующим в коллективе возбудителем.

Эпидемия — это уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень спорадической заболеваемости;

Пандемия — это уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень обычных эпидемий. Как правило, такой уровень заболеваемости трудно удержать в рамках определенного географического региона и заболеваемость обычно быстро распространяется, захватывая новые и новые территории (например, пандемии чумы, холеры, гриппа, ВИЧ-инфекции и др.).

Эндемия не характеризует интенсивность эпидемического процесса, она включает в себя относительную частоту заболеваемости данной нозологической формой на данной географической территории. Различают *эндемию природно-очаговую,* связанную с природными условиями и ареалом распространения в природе резервуаров инфекции и переносчиков (например, природные очаги чумы), и *эндемию статическую,* обусловленную комплексом климатогеографических и социально-экономических факторов (например, холера в Индии и Бангладеш).

Спорадические— единичные случаи 100 000 населения, например сыпной тиф.

Существуют три главные специфические среды обитания возбудителя: организм человека (антропонозы), организм животного (зоонозы), внешняя

среда (сапронозы). Сочетание двух резервуаров возбудителя свойственно переходным формам.

Сапрозоонозы — болезни, возбудители которых, помимо сапрофитического существования, ведут паразитический образ жизни, причем связи их с животными закономерны, хотя подчас и неспецифичны (широкий круг различных хозяев)

Для диагностики инфекционных заболеваний применяются методы: бактериоскопический, бактериологический, серологический, биологический, аллергологический, иммунологический, инструментальный,клинические и биохимические исследования. Но самым основном методом является микробиологический т.к. с помощью этого метода мы определяем возбудителя и проводим идентификацию возбудителей.

Конвенционные и особо опасные инфекции. Для предупреждения возникновения инфекционных болезней, представляющих особую опасность для здоровья населения и склонных к быстрому распространению, разработаны международные правила **(конвенция)** по получению информации об их появлении и мерам профилактики. В случае их возникновения страны обязаны ставить в известность ВОЗ и регулярно сообщать о проводимых противоэпидемических мероприятиях. ВОЗ обрабатывает и рассылает информацию во все страны мира. Рассмотрев полученную информацию, представители стран принимают решение о проведении различных карантинных мероприятий и информируют об этом ВОЗ. В настоящее время группа конвенционных, или карантинных, инфекций включает чуму, жёлтую лихорадку и холеру. Отдельную группу- составляют особо опасные инфекции— острые инфекционные болезни человека, способные к внезапному появлению, быстрому распространению и характеризующиеся тяжёлым течением и высокой летальностью. К ним относят как конвенционные инфекции, так и сибирскую язву, туляремию, полиомиелит, геморрагические лихорадки Лас-са, Эбола и Марбург, сыпной и возвратный тифы, бруцеллёз, малярию, многие арбовирусные инфекции и др. Наиболее эффективный метод их предупреждения —

глобальный международный контроль над их распространением. В Российской Федерации действуют правила, направленные на предупреждение заноса возбудителей из-за рубежа и их распространения по территории страны, локализацию и ликвидацию очагов особо опасных инфекций.

Задания для самостоятельной работы.

1. Идентификация микроорганизмов по методу Грамма.
2. Выделения микроорганизмов по морфологическим при знакам.
3. Выделения у больного исследуемый материал.
4. Постановка бактериологического диагноза.
5. Постановка серологического диагноза.
6. Проведения биологической пробы
7. Виды стерилизации.
8. Приготовление питательных сред.

Вопросы для контроля.

1. Что называется инфекцией и инфекционным процессом?
2. Какие факторы способствуют развитию инфекционного процесса?
3. Что такое патогенность и вирулентность?
4. Что входит к патогенным и вирулентным факторам?
5. Какие бактериальные токсины вы знаете?
6. Расскажите периоды инфекционного заболевания?
7. Пути передачи инфекции?
8. Какие виды инфекции вы знайте в зависимости от инфекций?
9. Какие формы инфекций вы знайте?
10. Пути распространяется инфекционного заболевания?
11. Понятие о бактерии?
12. Какие формы отношений между микро- и макроорганизмами?

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Понятие об иммунитете

Организм человека окружает огромное число макромолекул биополимеров, обладающих биологической активностью. К ним относятся белки, полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты и их комплексы. Источником этих биополимеров являются микробы, представители растительного и животного мира, а также химически синтезированные вещества. Кроме того, в самом организме в результате мутаций и модификаций образуются биомолекулы или клетки, генетически отличающиеся от нормальных молекул и клеток организма и являющиеся для него чужеродными.

Все перечисленные выше биологически активные вещества называются *антигенами* (от лат. *anti*— против; от греч. *genos* — род, рождение), т.е. генетически чужеродными для организма веществами. Одни из антигенов попадают в организм извне через дыхательные пути, ЖКТ, кожу, слизистые оболочки, кровь (это экзогенные антигены), а другие образуются в организме (эндогенные антигены). Так как экзогенные и эндогенные антигены являются биологически активными веществами, они могут нарушать физиологические и биохимические процессы, протекающие в организме, приводить к структурным повреждениям клеток и тканей, т.е. могут нарушать постоянство внутренней среды, так называемый гомеостаз. Поэтому у человека, как и у всех теплокровных, а также у холоднокровных животных, начиная с червей, эволюционно сформировалась специальная система защиты от антигенов. Эта система получила название *иммунной системы.* Она представлена лимфоидной тканью. Иммунная система выполняет специальные функции *иммунного надзора,* т.е. распознает чужеродные антигены как вещества, генетически чужеродные самому организму, и с помощью комплекса механизмов и реакций, присущих

иммунной системе, обезвреживает антигены и препятствует их патологическому действию на биологические процессы в организме.

Под термином *«иммунитет»* (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) понимают способ защиты организма от генетически чужеродных веществ — антигенов экзогенного и эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

Иммунный надзор играет исключительно важную роль в жизнедеятельности организма, так как он обеспечивает его нормальное функционирование, предохраняет от многочисленных болезней инфекционной и неинфекционной природы. Кроме того, все люди индивидуально отличаются друг от друга по структуре собственных биополимеров, а следовательно, антигенной специфичности. Иммунная система распознает эти различия и охраняет биологическую (антигенную) индивидуальность, так же как и антигенные различия между животными различных видов и человеком. Исключение составляют только однояйцовые близнецы, родственные в антигенном отношении. Следовательно, иммунная система сохраняет биологическую индивидуальность, а также видовые различия среди животного мира.

Изучением сущности и функционирования иммунной системы, а также разработкой средств и методов иммунологической диагностики, профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней занимается *иммунология.*

Задачи иммунологии

Иммунология — общебиологическая и общемедицинская наука об иммунитете. Она изучает способы и механизмы защиты организма от генетически чужеродных веществ — антигенов, направленные на сохранение и поддержание гомеостаза, структурной и функциональной целостности

организма, биологической (антигенной) индивидуальности и видовой принадлежности.

Иммунология подразделяется на общую и частную и включает ряд направлений и дисциплин.

Иммунология

Общая (по методам познания)	***Частная*** (по объектам изучения)
• молекулярная • клеточная • иммунохимия физиология иммунитета • иммуногенетика эволюционная	• иммунопрофилактика (вакцинология) • аллергология • иммуноонкология • трансплантационная иммуноология • иммунопатология • иммуногематология • иммунобиотехнология • экологическая иммунология • клиническая иммунология

Общая иммунология изучает иммунологические процессы на молекулярном, клеточном и органном уровнях с применением методов молекулярной биологии, химии *(иммунохимия),* генетики *(иммуногенетика)* и генной инженерии, а также физиологии в эволюционном «разрезе», т.е. разрабатывает фундаментальные основы иммунологии.

Частная иммунология решает конкретные задачи применительно к тем или иным медицинским проблемам. *Иммунопрофилактика* (в том числе вакцинология) разрабатывает средства и методы диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней. *Иммуноонкология* решает эти же задачи применительно к злокачественным новообразованиям. *Трансплантационная иммунология* ищет пути преодоления иммунологической несовместимости при пересадках органов и тканей (этим же занимается *иммуногематология* применительно к проблеме переливания крови). *Аллергология, иммунопатология* изучают и разрабатывают меры профилактики и лечения аллергических, аутоиммунных и других заболеваний, связанных с

нарушениями работы иммунной системы. *Иммунология репродукции* исследует иммунологические взаимоотношения между плодом и матерью на всех этапах беременности и развития плода и роль иммунной системы в процессе родов.

Экологическая иммунология изучает влияние на иммунную систему различных факторов социального, экологического, профессионального и медицинского характера с целью разработки профилактических и лечебных мероприятий для оздоровления отдельных групп населения.

В связи с большой ролью иммунологии, которую она играет в решении медицинских проблем, в диагностике и лечении многих заболеваний, связанных с нарушениями в работе иммунной системы, в последние годы выделилась в качестве самостоятельной дисциплины *клиническая иммунология.*

Наконец, *иммунобиотехнология* разрабатывает принципы получения и приготовления иммунобиологических, профилактических и диагностических препаратов (вакцины, иммуноглобулины, фаги, эубиотики, иммуномодуляторы, диагностикумы).

Неспецифические и специфические факторы защиты организма

Иммунная система как единый структурный орган иммунитета функционирует по своим, присущим ей специфическим законам, в основе которых лежат общефизиологические закономерности. Для выполнения основных функций по поддержанию гомеостаза путем распознавания генетически чужеродных веществ и устранения их неблагоприятного действия на организм иммунная система располагает эволюционно выработанным комплексом реакций и факторов.

Защита организма от антигенов, т.е. поддержание гомеостаза, осуществляется двумя группами факторов:

• факторами, обеспечивающими неспецифическую резистентность, т.е. устойчивость организма к антигенам;

• специфическими факторами иммунитета.

К факторам *неспецифической резистентности* относятся механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры. *Механические барьеры,* к которым относятся кожа и слизистые оболочки, механически защищают организм от проникновения в него антигенов (бактерий, вирусов, макромолекул). Эту же роль выполняют слизь и реснитчатый эпителий верхних дыхательных путей, освобождающие слизистые оболочки от попавших на них частичек.

Физико-химическим барьером, разрушающим попадающие в организм антигены, в том числе микробов, являются ферменты, хлористоводородная (соляная) кислота желудочного сока, альдегиды и жирные кислоты потовых и сальных желез кожи.

Иммунобиологическую защиту осуществляют прежде всего фагоцитирующие клетки, поглощающие и переваривающие антигены (в том числе микробов), а также набор гуморальных компонентов, обеспечивающих неспецифическую защиту: комплемент, интерферон, защитные белки крови.

Факторы неспецифической резистентности участвуют в защите организма от любых антигенов независимо от их природы и характера. Они не имеют специфической направленности действия применительно к конкретному антигену, поэтому их и называют факторами неспецифической резистентности.

Специфическая защита, направленная против конкретного антигена, осуществляется комплексом специальных форм реагирования иммунной системы. К этим формам относятся:

• антителообразование;

• иммунный фагоцитоз;

• киллерная функция лимфоцитов;

• аллергические реакции, протекающие в виде гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ);

• иммунологическая память;

• иммунологическая толерантность.

Основными иммунореагентами, т.е. клетками, веществами, биомолекулами, обеспечивающими специфическую и неспецифическую защиту от антигенов, являются фагоцитирующие клетки (естественные и иммунные), *Т*-и 5-лимфоциты, антитела (естественные, специфические, рецепторные), рецепторы иммунокомпетентных клеток, антигены системы гистосовместимости (система *HLA),* комплемент, интерфероны, цитокины (интерлейкины, пептиды тимуса, костного мозга и др.), ферменты. Этот набор иммунореагентов участвует во всех формах иммунных реакций специфического и неспецифического характера.

Взаимосвязь между факторами неспецифической и специфической защиты организма

Между факторами неспецифической резистентности (фагоцитоз, комплемент, интерферон, ферменты и др.) и специфическими иммунными реакциями существуют тесная связь и взаимодействие. Так, антигены, прежде чем проникнуть в организм, должны преодолеть механические и физико-химические барьеры. Если эти барьеры преодолены, на пути антигена возникает третий мощный барьер в виде клеточной реакции (фагоцитоз) и многочисленных гуморальных факторов (комплемент, интерферон, защитные белки крови). В случае прорыва третьего барьера (например, фагоцитирующие клетки не полностью разрушают антиген) фрагменты антигена (его детерминанта) передаются системе *Т*-и 5-клеток для распознавания и включения одной или нескольких специфических реакций иммунитета с целью полной нейтрализации и обезвреживания антигена.

В зависимости от природы и характера антигена на каждом из этапов (барьеров) включаются наиболее эффективные формы реагирования и иммунореагенты. Так, при необходимости обезвреживания токсинов (дифтерийного, столбнячного) основную роль играют антитела

(антитоксины), для защиты от многих живых бактерий (возбудителей чумы, туберкулеза и др.) — фагоцитоз, для противодействия клеткам злокачественных опухолей — цитотоксические Т-лимфоциты. В других случаях, например при многих вирусных инфекциях (грипп, корь и др.), иммунитет имеет гуморально-клеточный характер.

Виды иммунитета

Различают иммунитет *врожденный* и *приобретенный.*

Врожденным (или *видовым)* иммунитетом называют присущую данному виду животных или человека генетически закрепленную (поэтому его называют иногда генетическим) невосприимчивость (нечувствительность) к определенным возбудителям болезней или антигенам.

Этот вид иммунитета передается из поколения в поколение и обусловлен генетическими и биологическими особенностями вида. В результате этого, например, микробы или не воспринимаются как генетически чужеродные вещества, или не находят условий для своего жизнеобеспечения и существования в организме. Видовой иммунитет неспецифичен и может быть *абсолютным* и *относительным.* Например, человек нечувствителен к некоторым возбудителям (поэтому не болеет чумой крупного рогатого скота, вирусными инфекциями, поражающими птиц), к фагам бактерий и т.д. (абсолютный видовой иммунитет). Однако нечувствительная к столбнячному токсину лягушка может заболеть столбняком, если повысить температуру ее тела. В классических опытах Л.Пастера куры заболевали сибирской язвой, если их лапы переохлаждали.

Приобретенный иммунитет формируется в процессе жизни индивидуума, в результате перенесенного инфекционного заболевания *(постинфекционный иммунитет)* или в результате вакцинации *(поствакцинальный иммунитет),* а также пассивной передачи антител от иммунной матери плоду при внутриутробном развитии, при серотерапии или гемотрансфузиях. Приобретенный иммунитет может возникать естественным

путем *(естественно приобретенный иммунитет)* как результат перенесенных инфекций или искусственным путем *(искусственно приобретенный иммунитет)* после иммунизации, вакцинации, серотерапии и других манипуляций.

Иммунитет по своему механизму бывает *активным* и *пассивным. Активный иммунитет* - - это вид невосприимчивости, который формируется в результате активного вовлечения в процесс иммунной системы под влиянием конкретного микроба или антигена, например при вакцинации или инфекции. *Пассивный иммунитет* обеспечивается введением в организм извне уже готовых специфически «настроенных» к определенному антигену иммунореагентов, например иммуноглобулинов, иммунных сывороток или сенсибилизированных лимфоцитов. Как активный, так и пассивный иммунитеты могут быть *гуморальными* (обусловлены преимущественно антителами), *клеточными* (обусловлены преимущественно иммунными клетками) и *гуморально-клеточными* (смешанная форма реагирования).

Если активный иммунитет может быть напряженным и длительным, то пассивный — непродолжительным и кратковременным. Создание пассивного иммунитета используется для экстренной профилактики, а также для лечения инфекционных болезней, особенно при токсикоинфекциях (столбняк, ботулизм).

Различают также иммунитет *стерильный* и *нестерильный. Стерильный иммунитет* сохраняется и в отсутствие антигена в организме, а *нестерильный* существует только при наличии в организме возбудителя (например, при туберкулезе).

В зависимости от локализации иммунитет может быть также *общим* и *местным. Местный иммунитет* осуществляет защиту кожных покровов и слизистых оболочек — наиболее вероятных входных ворот для экзогенных инфекционных агентов. *Общий иммунитет* обеспечивает генерализованную иммунную защиту внутренней среды макроорганизма. Местный и общий

иммунитет могут переходить друг в друга при прогрессировании инфекционного процесса.

По направленности к тому или иному агенту иммунитет подразделяют на противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противогельминтный, антитоксический противоопухолевый, трансплантационный и т.д.

Факторы неспецифической резистентности организма

В неспецифической защите от антигенов важную роль, как указывалось выше, играют три барьера: механический, физико-химический и иммунобиологический. Основными защитными факторами этих барьеров являются кожа и слизистые оболочки, ферменты, фагоцитирующие клетки, комплемент, интерферон, ингибиторы сыворотки крови.

Кожа и слизистые оболочки

Многослойный эпителий здоровой кожи и слизистых оболочек непроницаем для микробов и макромолекул. Однако при малозаметных микроповреждениях, воспалительных изменениях, укусах насекомых, ожогах и травмах через кожу и слизистые оболочки могут проникать микробы и макромолекулы. Вирусы и некоторые бактерии могут проникать в макроорганизм межклеточно, через клетки и с помощью фагоцитов, переносящих поглощенных микробов через эпителий слизистых оболочек. Свидетельством этому служат инфицирование в естественных условиях через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, легких, ЖКТ и урогенитального тракта, а также возможность пероральной и ингаляционной иммунизации живыми вакцинами.

Физико-химическая защита

На чистой и неповрежденной коже обычно содержится мало микробов, так как потовые и сальные железы постоянно выделяют на поверхности кожи вещества, обладающие бактерицидным действием (уксусная, муравьиная, молочная кислоты). Желудок также является барьером для проникающих

перорально бактерий, вирусов, антигенов, так как эти агенты инактивируются и разрушаются под влиянием кислого содержимого желудка (pH 1,5—2,5) и ферментов. В кишечнике инактивирующими факторами служат ферменты и бактериоцины, образуемые нормальной микробной флорой кишечника, а также трипсин, панкреатин, липаза, амилазы и желчь.

Иммунобиологическая защита

Фагоцитоз. Фагоцитоз (от греч. *phagos* — пожираю, *cytos* — клетка), открытый и изученный И.И.Мечниковым, является одним из основных мощных факторов, обеспечивающих резистентность организма, защиту от чужеродных и инородных веществ, в том числе микробов. Это наиболее древняя форма иммунной защиты, которая появилась уже у кишечнополостных. Механизм фагоцитоза состоит в поглощении, переваривании, инактивации инородных для организма веществ специализированными клетками — *фагоцитами.* К фагоцитирующим клеткам И.И.Мечников отнес макрофаги и микрофаги. В настоящее время все фагоциты объединены в единую мононуклеарную фагоцитирующую систему. В нее включены тканевые макрофаги (альвеолярные, перитонеальные и др.), клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и Гренштайна (эпидермоциты кожи), клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты), эпителиоидные клетки, нейтрофилы и эозинофилы крови и др.

Процесс фагоцитоза, т.е. поглощения инородного вещества клетками, имеет *несколько стадий:* 1) приближение фагоцита к объекту поглощения (хемотаксис); 2) адсорбция поглощаемого вещества на поверхности фагоцита; 3) поглощение вещества путем инвагинации клеточной мембраны с образованием в цитоплазме фагосомы, содержащей вещество; 4) слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием фаголизосомы; 5) переваривание вещества в фаголизосоме с помощью ферментов.

Для осуществления своих функций фагоциты имеют рецепторный аппарат и набор литических ферментов. На цитоплазматической мембране находятся, например, рецепторы для компонентов комплемента, r-фрагментов иммуноглобулинов, а также антигены гистосовместимости I и II классов. Внутриклеточные лизосомы содержат около 40 различных ферментов, способных «переварить» практически любое вещество.

Фагоциты имеют развитую поверхность и очень подвижны. Они способны активно перемещаться к объекту фагоцитоза по градиенту концентрации особых биологически активных веществ — *хемоаттрактантов или хемокинов.* Такое передвижение названо *хемотаксисом* (от греч. *chymeia*— искусство сплавления металлов и *taxis*— расположение, построение). Это АТФ-зависимый процесс, в котором участвуют сократительные белки актин и Миозин. К хемоаттрактантам относятся, например, фрагменты компонентов комплемента *(С3а*и *С5а),* некоторые лимфокины, продукты распада клеток и бактерий.

Адсорбция вещества на поверхности фагоцита осуществляется за счет слабых химических взаимодействий и происходит либо спонтанно, неспецифически, либо путем связывания со специфическими рецепторами (для иммуноглобулинов, компонентов комплемента). «Захват» фагоцитом вещества вызывает выработку большого количества перекисных радикалов («кислородный взрыв»), которые вызывают необратимые летальные повреждения как цельных клеток, так и отдельных молекул.

Поглощение адсорбированного на фагоците вещества происходит путем *эндоцитоза.* Это энергозависимый процесс, связанный с преобразованием энергии химических связей молекулы АТФ в сократительную активность внутриклеточных актина и миозина. Окружение фагоцитируемого вещества двуслойной цитоплазматической мембраной и образование изолированного внутриклеточного пузырька — фагосомы

напоминает «застегивание молнии». Внутри фагосомы продолжается атака поглощенного вещества перекисными радикалами.

После слияния фагосомы и лизосомы и образования в цитоплазме фаголизосомы происходит активация лизосомных ферментов. Эти ферменты разрушают поглощенное вещество до элементарных составляющих, пригодных для дальнейшей утилизации для нужд самого фагоцита. При этом случайный небольшой фрагмент перевариваемого вещества (размером до 9 аминокислот) может быть включен в молекулу антигена гистосовместимости II класса и в ее составе выставлен (экспрессирован) на поверхности фагоцита для «ознакомления» с ним Г-хелперов. Непереваренные остатки вещества «хоронятся» вместе с погибшим от старости фагоцитом. Ферментативное расщепление вещества может также происходить внеклеточно при выходе ферментов за пределы фагоцита.

Фагоциты, как правило, «переваривают» захваченные бактерии, грибы, вирусы, осуществляя таким образом *завершенный фагоцитоз.* Однако иногда этот процесс бывает незавершенным: поглощенные бактерии (например, гонококки) или вирусы (например, возбудители ВИЧ-инфекции, натуральной оспы) блокируют ферментативную активность фагоцита, не погибают, не разрушаются и даже размножаются в фагоцитах. Такой процесс назван *незавершенным фагоцитозом.*

Процесс фагоцитоза активируется под влиянием антител-опсонинов, адъювантов, комплемента, иммуноцитокинов (интерлейкин-2) и других факторов. Механизм активирующего действия антител основан на связывании комплекса антиген-антитело с рецепторами для .Fc-фрагментов иммуноглобулинов на фагоцитах. Аналогично действует комплемент, который способствует связыванию на специфических для него рецепторах фагоцита (С-рецепторы) комплекса антиген—антитело. Адъюванты укрупняют молекулы антигена и таким образом облегчают процесс его

поглощения, так как активность фагоцитоза зависит от величины поглощаемой частицы.

Активность фагоцитов характеризуется фагоцитарными показателями и опсонофагоцитарным индексом. *Фагоцитарные показатели* оценивают по числу бактерий, поглощенных или переваренных одним фагоцитом в единицу времени. *Опсонофагоцитарный индекс* представляет собой отношение фагоцитарных показателей, полученных с сывороткой, содержащей опсонины, и контролем. Эти показатели используют в клинической практике для определения иммунного статуса пациента.

Тромбоциты. Тромбоциты также играют важную роль в иммунитете. Они возникают из мегакариоцитов, пролиферацию которых усиливает интерлейкин-11 (ИЛ-11). Тромбоциты имеют на своей поверхности рецепторы для *IgG*и *IgE,* компонентов комплемента *(C1*и *C3),* а также антигены гистосовместимости I класса. На тромбоциты влияют образующиеся в организме иммунные комплексы антиген—антитело и активированный комплемент. В результате такого воздействия тромбоциты выделяют биологически активные вещества (гистамин, лизоцим, р-лизины, лейкоплакины, простагландины и др.), которые участвуют в процессах иммунитета и воспаления.

Комплемент. Комплемент является одним из важных факторов гуморального иммунитета, играющим большую роль в защите организма от антигенов. Он был открыт в 1899 г. французским иммунологом Ж.Борде, назвавшим его «алексином». Современное название комплементу дал П.Эрлих.

Комплемент представляет собой сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся обычно в неактивном состоянии и активирующийся при образовании комплекса антигена с антителом или при агрегации антигена, т.е. в начале иммунного процесса. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, 9 из которых являются основными

компонентами комплемента, их обозначают как *Cl, C2, C3...C9.* Важную роль играют также факторы *B, D*и *P*(пропердин). Белки комплемента относятся к глобулинам и различаются по ряду физико-химических свойств. Компоненты комплемента синтезируются в большом количестве (составляют 5—10 % всех белков крови), часть из них образуют фагоциты.

Функции комплемента многообразны: а) он участвует в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие); б) обладает хемотаксической активностью; в) участвует в анафилаксии; г) участвует в фагоцитозе. Следовательно, комплемент является компонентом многих иммунолитических реакций, направленных на освобождение организма от микробов и других чужеродных клеток и антигенов (например, опухолевых клеток, трансплантата).

По классическому пути комплемент активируется комплексом антиген—антитело.

Альтернативный путь активации комплемента происходит без участия антител. Этот путь характерен для защиты от грамотрицательных микробов. Каскадная цепная реакция при альтернативном пути начинается с взаимодействия антигена (например, полисахарида) с протеинами*B*и *D*и пропердином *(P),* затем активируется компонент *C3.* Далее реакция идет так же, как и при классическом пути: образуется мембран атакующий комплекс.

Лизоцим. Особая и важная роль в естественной резистентности принадлежит лизоциму. Лизоцим — это протеолитический фермент мурамидаза (от лат. *murus* — стенка) с молекулярной массой 14 000—16 000. Он синтезируется макрофагами, нейтрофилами и другими фагоцитирующими клетками и постоянно поступает в жидкости и ткани организма. Фермент содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, в урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, в ЖКТ. Лизоцим отсутствует лишь только в спинномозговой жидкости и передней камере глаза. В сутки синтезируется несколько десятков граммов фермента.

Механизм действия лизоцима сводится к разрушению гликопротеинов (мурамилдипептида) клеточной стенки бактерий, что приводит к их лизису и способствует фагоцитозу поврежденных клеток. Следовательно, лизоцим обладает бактерицидным и бактериостатическим действием. Кроме того, лизоцим активирует фагоцитоз и образование антител.

Нарушение синтеза лизоцима ведет к снижению резистентности организма, возникновению воспалительных и инфекционных болезней. В таких случаях для лечения используют препарат лизоцима, получаемый из яичного белка или путем биосинтеза, так как он продуцируется некоторыми бактериями.

Химическая структура лизоцима известна, он синтезирован химическим способом.

Интерферон. Интерферон относится к важным защитным белкам иммунной системы. Он был открыт в 1957 г. А.Айзексом и Ж.Линдеманом при изучении интерференции вирусов (от лат. *inter*— между и *ferens* — несущий), т.е. явления, когда животные или культуры клеток, инфицированные одним вирусом, становились нечувствительными к заражению другим вирусом. Оказалось, что интерференция обусловлена образующимся при этом белком, обладающим защитным противовирусным свойством. Этот белок назвали интерфероном. В настоящее время интерферон хорошо изучен, известны его структура и свойства, он широко используется в медицине как лечебное и профилактическое средство.

Интерферон представляет собой семейство гликопротеинов с молекулярной массой от 15 000 до 70 000, которые синтезируются клетками иммунной системы и соединительной ткани.

Помимо противовирусного, интерферон обладает противоопухолевым действием, так как задерживает пролиферацию (размножение) опухолевых клеток, а также иммуномодулирующей активностью, стимулируя фагоцитоз,

естественные киллеры, регулируя антителообразование Т-лимфоцитами, активируя экспрессию главного комплекса гистосовместимости.

Механизм действия интерферона сложен. Интерферон непосредственно на вирус вне клетки не действует, а связывается со специальными рецепторами клеток и влияет на репродукцию вируса в клетке на стадии синтеза белков.

Действие интерферона тем эффективнее, чем раньше он начинает синтезироваться или поступать в организм извне. Поэтому его используют с профилактической целью при многих вирусных инфекциях (например, гриппе), а также с лечебной целью при хронических вирусных инфекциях, таких как парентеральные гепатиты *(B, C, D),* герпес, а также рассеянный склероз и др. Интерферон дает положительные результаты при лечении злокачественных опухолей и заболеваний, связанных с иммунодефицитами.

Интерфероны обладают видоспецифичностью: интерферон человека менее эффективен для животных, и наоборот. Однако видоспецифичность относительна. Получают интерферон двумя способами: а) путем инфицирования безопасным вирусом лейкоцитов или лимфоцитов крови человека, в результате чего инфицированные клетки синтезируют интерферон, который затем выделяют и готовят из него препарат интерферона; б) генноинженерным — путем выращивания в производственных условиях рекомбинантных штаммов бактерий, способных продуцировать интерферон. Обычно применяют рекомбинантные штаммы псевдомонад, кишечной палочки со встроенными в их ДНК генами интерферона.

Интерферон, полученный генно-инженерным способом, называется *рекомбинантным.* В нашей стране рекомбинантный интерферон получил официнальное название «реаферон». Производство реаферона во многом эффективнее и дешевле, чем лейкоцитарного интерферона. Рекомбинантный

интерферон широко применяется как профилактическое и лечебное средство при вирусных инфекциях, новообразованиях и иммунодефицитах.

Защитные белки сыворотки крови. К защитным белкам сыворотки крови относятся некоторые протеины, участвующих в защите организма от микробов и других антигенов: белки острой фазы, опсонины, пропердин, р-лизин, фибронектин и др.

К *белкам острой фазы* относится С-реактивный белок, противовоспалительные и другие белки, которые вырабатываются в печени в ответ на повреждение тканей и клеток. С-реактивный белок способствует опсонизации бактерий и является индикатором воспаления.

Пропердин представляет собой γ-глобулин нормальной сыворотки крови. Он способствует активации комплемента по альтернативному пути и таким образом участвует во многих иммунологических реакциях.

Фибронектин — универсальный белок плазмы крови и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами. Он обеспечивает опсонизацию антигенов и связывание клеток с чужеродными веществами, например фагоцитов с антигенами и микробами, «экранирует» дефекты эндотелия сосудов, препятствуя тромбообразованию.

Антигены

Антиген - это полимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, при попадании в последний вызывающий иммунные реакции, направленные на его устранение.

Теоретически антигеном может быть молекула любого органического вещества, как вредного, так и безвредного для макроорганизма. В частности, антигенами являются компоненты и продукты жизнедеятельности бактерий, грибов, простейших, вирусных частиц, животных и растений.

Антигены имеют самое разнообразное происхождение. Они могут образовываться в процессе природного биологического синтеза в любом чужом организме или клетке. Иногда антигены могут появляться в

собственном организме при структурных изменениях уже синтезированных нормальных молекул (эпигенетическая мутация) или при генетической мутации клеток. Кроме того, антигены могут быть получены искусственно в результате научной или производственной деятельности человека, в том числе направленного химического синтеза. Однако в любом случае молекулу антигена будет отличать генетическая чужеродность по отношению к макроорганизму, в который она попала.

Антигены могут попадать в макроорганизм самыми разнообразными путями: через кожные покровы или слизистые оболочки, непосредственно во внутреннюю среду, минуя покровы или образовываясь внутри организма. Антигены распознаются иммунокомпетентными клетками и вызывают разнообразные иммунные реакции, направленные на их инактивацию, разрушение и удаление.

Свойства антигенов

Характерными свойствами антигенов являются антигенность, специфичность и иммуногенность. Под *антигенностъю* понимают потенциальную способность молекулы антигена к специфическому взаимодействию с факторами иммунной системы (антитела, клон лимфоцитов). При этом взаимодействие происходит не со всей молекулой одновременно, а только с ее небольшим участком, который получил название *«антигенная детерминанта»,* или *«эпитоп».* Размер антигенной детерминанты невелик — всего 5—6 аминокислотных (для белков) или липосахаридных (для ЛПС) остатков. Замена хотя бы одного аминокислотного остатка или другого структурного компонента молекулы приводит к образованию принципиально новой антигенной детерминанты с иными свойствами.

Различают *линейные,* или *секвенциальные,* антигенные детерминанты (например, первичная аминокислотная последовательность пептидной цепи) и *поверхностные,* или *конформационные* (расположенные на поверхности

молекулы антигена и возникшие в результате вторичной, третичной или четвертичной конформации). Кроме того, существуют *концевые* (расположенные на концевых участках молекулы антигена) и *центральные эпитопы.* Определяют также *«глубинные»,* или *скрытые,* антигенные детерминанты, которые проявляются при разрушении биополимера. Денатурация приводит к полной или частичной потере антигенных детерминант или появлению новых, при этом теряется специфичность антигена.

Поскольку молекулы большинства антигенов имеют довольно большие размеры, в их структуре определяется множество антигенных детерминант, которые распознаются разными по специфичности антителами и клонами лимфоцитов. Поэтому антигенность вещества зависит от наличия и числа антигенных детерминант в структуре его молекулы.

Специфичностью называют способность антигена избирательно реагировать со строго определенными антителами или клонами лимфоцитов. Это свойство также зависит от наличия в структуре молекулы вещества тех или иных антигенных детерминант.

Иммуногенность — свойство антигена вызывать в макроорганизме иммунный ответ.

Классификация антигенов

На основании отдельных характерных свойств антигены могут быть подразделены на несколько классификационных групп.

• По *происхождению:* экзогенные (возникшие вне организма) и эндогенные (возникшие внутри организма).

• По *природе:* биополимеры белковой (протеины) и небелковой природы (полисахариды, липиды, ЛПС, нуклеиновые кислоты и др.).

• По *структуре:* глобулярные (молекула имеет шаровидную форму) и фибриллярные (молекула имеет форму нити).

• По *необходимости участия Т-лимфоцитов в индукции иммунного ответа:* Г-зависимые и Г-независимые. Иммунная реакция в ответ на введение Г-зависимого антигена реализуется при обязательном участии Г-лимфоцитов (Т-хелперов). К *Т*-зависимым относится большая часть известных антигенов. Для развития иммунного ответа на Г-независимые антигены не требуется привлечения Г-хелперов. Эти антигены непосредственно стимулируют 5-лимфоциты к антителопродукции, дифференцировке и пролиферации. *Т*-независимые антигены имеют относительно простое строение — монотонно повторяющиеся последовательности с многочисленными однотипными эпитопами. В качестве примера можно привести полимерную форму флагеллина (сократительный белок жгутиков бактерий), ЛПС, сополимеры D-аминокислот и др. Такие молекулы в последнее время получили название *суперантигенов.*

• По *иммуногенности:* полноценные и неполноценные. *Полноценные антигены* обладают выраженной антигенностью и иммуногенностью — иммунная система чувствительного организма реагирует на их введение выработкой факторов иммунитета. Такие вещества, как правило, имеют достаточно большую молекулярную массу (более 10 000), большой размер молекулы (частицы) в виде глобулы и хорошо взаимодействуют с факторами иммунитета.

Неполноценные антигены (или *гаптены),* напротив, не способны при введении в нормальных условиях индуцировать в организме иммунный ответ, так как обладают крайне низкой иммуногенностью. Однако свойство антигенности они не утратили, что позволяет им специфически взаимодействовать с уже готовыми факторами иммунитета (антителами, лимфоцитами). Чаще всего гаптенами являются низкомолекулярные соединения (молекулярная масса меньше 10 000).

При определенных условиях иммунную систему макроорганизма удается заставить специфически реагировать на гаптен как на полноценный антиген и вырабатывать факторы иммунитета. Для этого необходимо искусственно укрупнить молекулу гаптена — соединить ее прочной связью с достаточно большой белковой молекулой. Молекула белка-носителя получила название *«шлеппер»* (в переводе — тягач). Синтезированный таким образом полноценный антиген при введении в организм будет вызывать выработку антител или клона лимфоцитов, специфичных к гаптенной части. Так получают антитела к гормонам, лекарственным препаратам и другим низкоиммуногенным соединениям. Созданные на основе антител к низкомолекулярным веществам диагностикумы, диагностические наборы и иммуносорбенты позволили значительно расширить возможности и повысить эффективность лабораторной диагностики, фармакотерапии и синтеза особо чистых биоорганических соединений.

• По *степени чужеродности:* ксено-, алло- и изоантигены. *Ксеногенные антигены* (или гетерологичные) — общие для организмов, стоящих на разных ступенях биологической классификации, например, относящихся к разным родам и видам. Впервые феномен общности ряда антигенов был отмечен Д.Форсманом (1911). Ученый иммунизировал кролика суспензией органов морской свинки. Оказалось, что полученная в ходе эксперимента иммунная сыворотка была способна не только взаимодействовать с антигенами морской свинки, но и агглютинировать эритроциты барана. Позже было установлено, что морская свинка и баран имеют ряд структурно сходных антигенных детерминант, дающих перекрестное реагирование. В дальнейшем перечень подобных ксеногенных антигенов был расширен десятками и сотнями пар, которые формировали между собой антигены как теплокровных, так и холоднокровных животных, растений и микробов. Все эти антигены получили обобщенное название *«антигены Форсмана».* Исследование *гетероантигенов* широко применяется

в судебно-медицинской экспертизе, палеонтологии и других областях медицины и естествознания.

Аллогенные антигены (или групповые) — антигены, общие для генетически не родственных организмов, но относящихся к одному виду. По аллоантигенам из общей популяции можно выделить отдельные группы организмов. Примером таких антигенов у людей являются антигены групп крови (системы *АВО* и др.), раково-эмбриональные антигены (а-фетопротеин, трансферрин) и многие другие. Аллогенные ткани при трансплантации иммунологически несовместимы — они отторгаются макроорганизмом. Микробы на основании групповых антигенов могут быть подразделены на серогруппы. Это имеет большое значение для микробиологической диагностики и эпидемиологического прогнозирования.

Изогенные антигены (или индивидуальные) - антигены, общие только для генетически идентичных организмов, например для однояйцовых близнецов, животных инбредных линий. *Изотранстантаты* обладают практически полной иммунологической совместимостью и не отторгаются при пересадке. Примером таких антигенов в популяции людей являются антигены гистосовместимости, а у бактерий — типовые антигены, не дающие дальнейшего расщепления.

Классификация антигенов человека и животных может иметь и более глубокую дифференцировку. Так, внутри изоантигенов различают *органа*-и *тканеспецифическш антигены.* Они характерны для строго определенных анатомо-морфологических образований и нигде в пределах целого организма больше не встречаются.

Аутогенные антигены (аутоантигены) — антигены собственного организма. В нормальных условиях они не вызывают реакции иммунной системы вследствие либо иммунологической толерантности (невосприимчивости), либо недоступности для контакта с факторами иммунитета — это так называемые *за-барьерные антигены.* При срыве

толерантности или нарушении целостности биологических барьеров (наиболее частая причина — травма) компоненты иммунной системы начинают специфически реагировать на аутоантигены выработкой специфических факторов иммунитета.

Антигены организма человека

С позиций клинической медицины наиболее интересны и важны индивидуально специфические (изогенные) и группоспецифические (аллогенные) антигены. Начало изучению аллоанти-генных свойств тканей было положено открытием системы групповых антигенов эритроцитов К.Ландштайнером в 1901 г. (система *ABO).* На сегодняшний день известно более 250 различных *эритроцитарных антигенов.*

Однако наиболее важное клиническое значение имеют антигены системы *ABO* и *Rh*(резус-фактор): при проведении гемотрансфузионной терапии, пересадке органов и тканей, для предупреждения и лечения осложнений беременности и т.д.

Опухолевые антигены

Злокачественное перерождение нормальной клетки сформированного макроорганизма сопровождается началом биосинтеза особых белков, которые встречаются лишь в эмбриональном периоде развития. Такие белки получили название *опухолевых,* или *раково-эмбриональных* антигенов. Лабораторное определение этих антигенов имеет большое клиническое значение для ранней диагностики некоторых новообразований, в частности первичного рака печени.

Антигены микробов

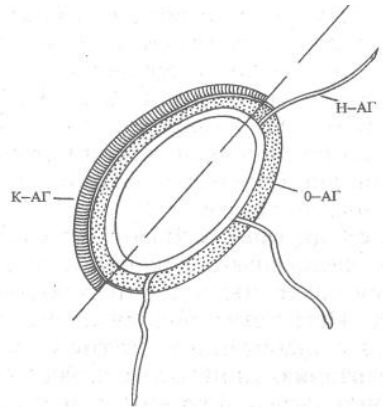
В структуре микробов определяются несколько типов антигенов. Антигены бактерий, вирусов, грибов и простейших имеют принципиальные различия.

Микробные антигены могут быть и общими для отдельных систематических категорий. Так, существуют антигены, характерные для

целых семейств, родов и видов. Внутри видов могут быть выделены серогруппы и серологические варианты *(сероварЫ)*. Антигены микробов используют для получения вакцин и сывороток, необходимых для диагностики, профилактики и лечения.

Антигены бактерий. В структуре бактериальной клетки различают жгутиковые, соматические, капсульные и некоторые другие антигены. *Жгутиковые,* или *Н-антигены,* локализуются в локомоторном аппарате бактерий — в жгутиках. Последние представляют собой сократительный белок флагеллин. При нагревании *Н*-антигены денатурируют и теряют свою специфичность. Фенол не действует на эти антигены.

Соматический, или *О-антиген,* связан с клеточной стенкой бактерий. Его основу составляют липополисахариды. О-антиген проявляет термостабильные свойства: он не разрушается при длительном кипячении. Однако соматический антиген подвержен действию альдегидов (например, формалина) и спиртов, которые нарушают его структуру.



Антигены бактерий.

Капсульные, или *К-антигены,* располагаются на поверхности клеточной стенки, встречаются у бактерий, образующих капсулу. Как правило,К-антигены состоят из кислых полисахаридов. В то же время у бациллы сибирской язвы этот антиген построен из полипептидных цепей.

Вариантом капсульного антигена является Н-антиген. Этот антиген можно обнаружить на поверхности возбудителя брюшного тифа и некоторых других энтеробактерий, которые обладают очень высокой вирулентностью. Поэтому Н-антиген получил название *антигена вирулентности.*

Антигенными свойствами обладают также бактериальные *белковые токсины, ферменты* и некоторые другие белки, которые секретируются бактериями в окружающую среду (например, туберкулин). При взаимодействии со специфическими антителами токсины, ферменты и другие биологически активные молекулы бактериального происхождения теряют свою активность. Столбнячный, дифтерийный и ботулинический токсины относятся к числу сильных полноценных антигенов, поэтому их используют для получения анатоксинов для вакцинации людей.

В антигенном составе некоторых бактерий выделяется группа антигенов с сильно выраженной иммуногенностью. Наличие такой группы может полностью обеспечивать иммунитет макроорганизма ко всему инфекционному агенту. Эти антигены названы *протективными.* Впервые протективный антиген был обнаружен в гнойном отделяемом карбункула, вызванного бациллой сибирской язвы.

Антигены вирусов. В структуре вирусной частицы различают несколько групп антигенов: ядерные (или коревые), капсидные (или оболочечные) и суперкапсидные. На поверхности некоторых вирусных частиц встречаются особые F-антигены — гемагглютинин и фермент нейраминидаза. Антигены вирусов различаются по происхождению. Часть из них — вирусспецифические антигены. Информация об их строении картирована в нуклеиновой кислоте вируса. Другие являются компонентами клетки хозяина (углеводы, липиды), они захватываются во внешнюю оболочку вируса при его «рождении» путем почкования.

Антигенный состав вириона зависит от его строения. Антигенная специфичность просто организованных вирусов связана с рибо- и

дезоксирибонуклеопротеидами. Эти вещества хорошо растворяются в воде и поэтому обозначаются как S-антигены (от лат. *solutio* — раствор). У сложно организованных вирусов часть антигена связана с нуклеокапсидом, а другая локализуется во внешней оболочке — суперкапсиде.

Антигены многих вирусов отличаются высокой степенью изменчивости. Это связано с мутациями, которые происходят в генетическом аппарате вирусной частицы. Примером могут служить вирус гриппа, ВИЧ.

Процессы, происходящие с антигеном в макроорганизме

Как уже говорилось ранее, антиген оказывается в макроорганизме в результате двух процессов. Они могут появляться внутри самого макроорганизма (эндогенное происхождение) или поступать извне (экзогенное происхождение).

Существуют разнообразные пути проникновения антигена в макроорганизм:

• через дефекты кожных покровов и слизистых оболочек (как результат ранений, микротравм, укусов насекомых, расчесов и др.);

• путем всасывания в ЖКТ (эндоцитоз эпителиальными клетками);

• межклеточно (при незавершенном фагоцитозе, облигатном или факультативном внутриклеточном паразитировании микроб может разноситься по всему организму);

• черезклеточно (так распространяются облигатные внутриклеточные паразиты, например вирусы).

Проникнув в организм тем или иным путем, антиген разносится лимфой и кровью по различным органам и тканям. Чаще всего он накапливается в лимфоидной ткани печени, селезенки, легких и других органов, где и вызывает иммунологические реакции. Процесс проникновения антигена и его контакт с иммунной системой протекают поэтапно и имеют свою динамику во времени.

На каждом этапе появления и распространения в макроорганизме антиген сталкивается с мощным противодействием развитой сети разнообразных факторов иммунитета. Ответная реакция этих факторов заключается в *инактивации* и *удалении (элиминации) антигена* из макроорганизма. Это достигается путем:

• фильтрации и концентрирования антигена в лимфоидных образованиях;

• специфического распознавания «свой - чужой»;

• осуществления иммунного реагирования;

• выработки факторов регуляции и иммунитета (антитела, клоны лимфоцитов);

• связывания и блокирования биологически активных участков молекулы антигена;

• разрушения или отторжения антигена;

• полной утилизации, изоляции (инкапсуляции) или выведения из макроорганизма остатков антигена.

В итоге достигаются полное или частичное восстановление гомеостаза, формирование иммуннологической памяти, ареактивности или гиперергии.

Вопросы для контроля.

1. Определение понятия «иммунитет».
2. Виды иммунитета.
3. Понятие о фагоцитозе.
4. Классификация фагоцитарных клеток.
5. Понятие о фагоцитарном индексе.
6. Понятие о фагоцитарной активности.
7. Методы определения фагоцитарного числа.
8. Неспецифические факторы защиты организма.
9. Специфические факторы защиты организма.
10. Система комплемента.

11. Лизоцим и его функции.
12. Классификация интерферонов.
13. Механизм приобретенного иммунитета.
14. Виды иммунного ответа.
15. Понятие об адоптивном иммунитете.
16. Понятие о хемотаксисе.
17. Стадии фагоцитоза.

ГЕНЕТИКА МИКРОБОВ

Строение и репликация генома бактерий

Наследственную функцию бактерий выполняет ДНК. Молекула построена из двух полинуклеотидных цепочек (нитей). Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара дезоксириоозы и фосфатной группы Азотистые основания представлены пуринами (аденин, гуанин) и пиримидинами (тимин, цитозин).

Наследственная информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, которые определяют последовательность аминокислотных остатков в молекуле белка. Каждому белку соответствует свой ген, т.е., дискретный участок на ДНК, отличающийся числом и специфичностью последовательности нуклеотидов. Совокупность всех генов называется *геномом*.Внешнее проявление генома называется *фенотипом.*

Бактериальный геном состоит из генетических элементов, способных к самостоятельной репликации (син. воспроизведение), т.е. *репликонов.* Репликонами являются бактериальная хромосома и плазмиды.

Бактериальная хромосома представлена одной двунитевой молекулой ДНК кольцевой формы. Бактериальная хромосома имеет гаплоидный набор генов. Она кодирует жизненно важные для клетки функции.

Плазмиды бактерий представляют собой двунитевые молекулы ДНК. Они кодируют не основные для жизнедеятельности бактериальной клетки функции, но дающие бактерии преимущества при попадании в неблагоприятные условия существования. Фенотипическими признаками, сообщаемыми плазмидами бактериальной клетке, являются, например, устойчивость к антибиотикам, расщепление сложных органических веществ, выработка факторов бактериоциногенности, продукция факторов патогенности и др.

Количество плазмид в бактериальной клетке может быть от 1 до 200 в зависимости от согласованности *репликации* плазмиды бактериальной хромосомы, а также взаимосовместимости плазмид. Некоторые плазмиды могут встраиваться в бактериальную хромосому и функционировать в виде единого репликона, такие плазмиды называются *интегративными.* Другие плазмиды способны перемещаться из одной бактериальной клетки в другую, даже принадлежащую к иной таксономической единице. Такие плазмиды называются *трансмиссивными (конъюгативными).*

Особое значение в медицинской микробиологии имеют плазмиды, ответственные за устойчивость бактерий к антибиотикам (R-плазмиды), и плазмиды, обеспечивающие продукцию факторов патогенности, которые способствуют развитию инфекционного процесса в макроорганизме.

R-плазмиды (факторы резистентности) содержат гены, детерминирующие синтез ферментов, которые разрушают антибактериальные препараты (например, антибиотики).

В результате наличия такой плазмиды бактериальная клетка становится устойчивой (резистентной) к действию целой группы лекарственных веществ. Многие *R*-плазмиды являются трансмиссивными, распространяясь в популяции бактерий и делая бактерию недоступной к воздействию антибактериальных препаратов.

Плазмиды, детерминирующие синтез факторов патогенности, в настоящее время обнаружены у многих бактерий, являющихся

возбудителями инфекционных заболеваний человека. В частности, у шигелл, возбудителей бактериальной дизентерии начальные этапы инфекционного процесса связаны с функционированием крупной плазмиды, детерминирующей синтез белков, необходимых для взаимодействия бактерий с поверхностным эпителием кишечника человека.

Существует F-плазмида, определяющая синтез энтеротоксина. Развитие инфекционного процесса, вызванного возбудителями чумы, сибирской язвы, кишечного иерсиниоза, клещевого иксодового боррелиоза связано с функционированием плазмид патогенности.

Подвижные генетические элементы входят в состав бактериального генома, бактериальной хромосомы и плазмиды. К подвижным генетическим элементам относятся *вставочные последовательности* в ДНК и *транспозоны.* Вставочные последовательности, или /s-элементы (от англ. — *insertionsequences)* — это участки ДНК, способные как целое перемещаться из одного участка репликона в другой, а также между репликонами. Они содержат только гены, необходимые для перемещения. Транспозоны (Tn) - это сегменты ДНК, обладающие теми же своими что и вставочные последовательности, обеспечивают синтез молекул, или обеспечивают устойчивость к антибиотикам.

Перемещаясь по репликону или между репликонами, подвижные генетические элементы вызывают: 1) инактивацию генов тех участков ДНК, куда они, переместившись, встраиваются; 2) образование повреждений генетического материала; 3) слияние репликонов, т.е. встраивание плазмиды в хромосому; 4) распространение генов в популяции бактерий, что может приводить к изменению биологических свойств популяции, смене возбудителей инфекционных заболеваний, а также способствует эволюционным процессам среди микробов.

Воспроизведение генетического материала бактерий осуществляется в процессе *репликации,* которая у бактерий протекает по полуконсервативному

механизму. Это означает, что каждая из двух цепочек ДНК хромосомы или плазмиды служит матрицей для синтеза комплементарной дочерней цепочки ДНК. В процессе репликации участвует комплекс ферментов. Репликация начинается с момента расплетения двунитевой структуры ДНК, которое осуществляется ферментом ДНК-гиразой. При этом формируются две *репликативные вилки,* которые двигаются в противоположных направлениях, пока не встретятся. Формирование новой дочерней цепи осуществляется ферментом ДНК-полимеразой. Особенностью функционирования ДНК-полимеразы является ее способность присоединять комплементарные матрице нуклеотиды к свободному 3-концу растущей цепочки. Поэтому для осуществления реакции полимеризации нуклеотидов на матрице родительской цепочки ДНК-полимеразе требуется затравка, которая называется *праймером* (от англ. *primer*— запал). Праймер представляет собой короткую нуклеотидную цепочку, комплементарную матричной цепочке со свободным 3-концом.

На этом свойстве ДНК-полимеразы основан новый диагностический метод — полимеразная цепная реакция.

Изменчивость генома бактерий

Изменения бактериального генома могут происходить в результате мутаций и рекомбинаций.

Мутации у бактерий

Мутации — это изменения в последовательности отдельных нуклеотидов ДНК, которые приводят к появлению дефектных, т.е. не свойственных микробу белков или к отсутствию их синтеза.

Фенотипическим проявлением мутации могут быть: изменение морфологии бактериальной клетки, возникновение потребностей в факторах роста (например, в аминокислотах, витаминах), т.е. ауксотрофность; появление устойчивости к антибиотикам; изменение чувствительности к температуре; снижение вирулентности *(аттенуация).*

Мутации могут быть *спонтанными,* т.е. возникающими самопроизвольно, без воздействия извне, и *индуцированными.* Спонтанные мутации появляются в результате ошибок репликации ДНК и вследствие перемещения подвижных генетических элементов в процессе роста и размножения популяции бактерий.

Индуцированные мутации возникают под влиянием внешних факторов, которые называются *мутагенами.* Мутагены бывают физическими (УФ-лучи, у-радиация), химическими (аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, например, 2-амино-пурин, азотистая кислота и ее аналоги и др.) и биологическими (транспозоны).

По протяженности повреждений мутации бывают *точечными,* когда повреждения ограничиваются одной парой нуклеотидов, и *протяженными (аберрации).* В этом случае может наблюдаться выпадение нескольких пар нуклеотидов, которое называется *делецией,* или добавление нуклеотидных пар, т.е. *дупликация.*

Рекомбинации у бактерий

Генетическая *рекомбинация* — это взаимодействие между двумя геномами, т.е. между ДНК, обладающими различными генотипами. Оно приводит к образованию рекомбинаций ДНК, формированию дочернего генома, сочетающего гены обоих родителей.

Отсутствие истинного полового процесса и мейоза упрокариот, а также гаплоидный набор генов определяют особенность рекомбинации у бактерий. В процессе рекомбинации бактерии условно делятся на клетки-доноры, которые передают генетический материал, и клетки-реципиенты, которые этот материал воспринимают. В клетку-реципиент проникает не вся, а только часть хромосомы клетки-донора, т.е. один и несколько генов. Образуется только один рекомбинант, дотип которого представлен в основном генотипом реципиента с включением фрагментов хромосомы (одного или нескольких генов) донора рекомбинация может быть *гомологичной,* при

которой в процессе разрыва и воссоединения ДНК происходит обмен между участками ДНК, обладающими высокой степенью гомологии. Встречается также *сайтспецифическая* рекомбинация, которая происходит только в определенных участках (сайтах) генома и не требует высокой степени гомологии ДНК, например включение плазмиды в хромосому бактерии. Рекомбинация представляет собой конечный этап процесса передачи и обмена генетического материала между бактериями.

Передача генетического материала между бактериями осуществляется 3 механизмами: конъюгацией, трансдукцией, трансформацией.

Конъюгация — передача генетического материала от клетки-донора в клетку-реципиент путем непосредственного контакта клеток.

Конъюгация впервые обнаружена Д.Ледербергом и Э.Тейтумом в 1946 г. Необходимым условием конъюгации является наличие в клетке-доноре трансмиссивной плазмиды. Трансмиссивные плазмиды кодируют половые пили, образующие конъюгационную трубочку между клеткой-донором и клеткой-реципиентом, по которой плазмидная ДНК передается из клетки-донора в клетку-реципиент. В результате такого переноса клетка-реципиент получает донорские свойства. Трансмиссивной и одновременно интегративной плазмидой является *фактор плодовитости, F-фактор* (от англ, *fertility*— плодовитость). Клетки-доноры, обладающие F-фактором, обозначаются как -клетки, а клетки-реципиенты, не имеющие F-фактор, — F-клетки. Если фактор встраивается в хромосому клетки-донора и начинает функционировать в виде единого с хромосомой трансмиссивного репликона, то хромосома донора приобретает способность передаваться в клетку-реципиент.

***Трансдукция* — передача бактериальной ДНК посредством бактериофага.**

Была открыта в 1951 г. Н.Циндером и Д.Ледербергом. В процессе репликации фага внутри бактерий фрагмент бактериальной ДНК проникает в

фаговую частицу и переносится в бактерию-реципиент во время фаговой инфекции.

Существуют два типа трансдукции: общая и специфическая. *Общая трансдукция (неспецифическая)* — перенос бактериофагом фрагмента любой части бактериальной хромосомы. Этот процесс происходит вследствие того, что бактериальная ДНК фрагментируется после фаговой инфекции и кусочек бактериальной ДНК того же размера, что и фаговая ДНК, проникает в вирусную частицу с частотой приблизительно 1 на 1000 фаговых частиц. *Специфическая трансдукция* наблюдается в том случае, когда фаговая ДНК интегрирует в бактериальную с образованием профага. При исключении ДНК фага из бактериальной хромосомы в результате случайного процесса захватывается прилегающий к месту включения фаговой ДНК фрагмент бактериальной хромосомы. Так как большинство умеренных бактериофагов интегрируют в бактериальную ДНК в специфических участках, для таких бактериофагов характерен перенос в клетку-реципиент определенного участка бактериальной ДНК донора.

***Трансформация* — передача генетической информации через выделенную из клетки-донора ДНК.** Процесс трансформации может самопроизвольно происходить в природе у некоторых видов бактерий, чаще грамположительных, когда ДНК, выделенная из погибших клеток, захватывается реципиентными клетками.

Вопросы для контроля.

1. Строение генома.
2. Что такое фенотип?
3. Что такое генотип?
4. Что такое плазмиды?
5. Функции плазмид.
6. Свойства, которые сообщают клетке плазмиды.
7. Охарактеризуйте F-плазмиды.

8. Охарактеризуйте R-плазмиды.
9. Плазмиды патогенности.
10. Бактериоциногенные плазмиды.
11. Плазмиды биодеградации.
12. Что такое Is-последовательность?
13. Что такое транспозоны?
14. Что такое модификации бактерий, когда они возникают?
15. Что такое мутации?
16. Что являются мутагенами?
17. Что такое трансформация?
18. Что такое трансдукция?
19. Что такое конъюгация?

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Иммунопрофилактика и *иммунотерапия* — важные разделы частной иммунологии. Основной их целью является разработка средств и методов специфической профилактики, лечения и диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, сопровождающихся иммунными нарушениями или возникающих в результате нарушения функций иммунной системы. Средства и методы иммунопрофилактики и терапии используют в борьбе с инфекционными болезнями, с иммунопатологическими состояниями (аутоиммунные и аллергические болезни, первичные и вторичные иммунодефициты), в онкологии, трансплантологии и других областях медицины.

Иммунобиологические препараты

Для иммунопрофилактики и иммунотерапии разработано и используется большое число (более тысячи) профилактических, диагностических и лечебных препаратов, объединенных в группу

иммунобиологических препаратов. По современной классификации (А.А.Воробьев), иммунобиологические препараты включают:

• препараты, получаемые из живых или убитых микробов (бактерий, вирусов, грибов) и микробных продуктов и используемые для специфической профилактики или лечения. К ним относятся живые и убитые вакцины, анатоксины, фаги, пробиотики (эубиотики);

• иммуноглобулины и иммунные сыворотки от иммунизированных животных и человека или полученные методами генной инженерии (моноклональные антитела);

• иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики иммунодефицитов различной этиологии. К этой группе относятся как эндогенные (интерлейкины, интерфероны, гормоны тимуса, миелопептиды, фактор некроза опухолей, ростовые факторы и др.), так и экзогенные (мурамилдипептид, левомизол, циклоспорин, синтетические вещества супрессивного или иммуностимулирующего действия, адъюванты, антиметаболиты, гормоны и др.) иммуномодуляторы;

• диагностические препараты для выявления антител и антигенов, для постановки кожных проб при аллергиях и иммунопатологических состояниях, для определения сенсибилизированных иммунокомпетентных клеток, факторов неспецифической резистентности организма (комплемент, интерферон, лизоцим и др.), для индикации и идентификации микробов в объектах внешней среды, в санитарии и промышленной микробиологии.

Основное назначение профилактических и лечебных иммуно-биологических препаратов с учетом их патогенетического действия состоит: 1) в активации деятельности иммунной системы; 2) в подавлении (супрессии) иммунных процессов; 3) в нормализации работы отдельных звеньев иммунной системы. Поэтому иммунобиологические препараты применяют в соответствии с их механизмом действия и целевым назначением.

Очевидно, что активировать или нормализовать работу иммунной системы следует при первичных и вторичных иммунодефицитах, при необходимости создания специфической невосприимчивости к тем или иным микробам, а также к другим антигенам (например, опухолевым), к аллергенам.

К подавлению (супрессии) иммунной системы прибегают при пересадках органов и тканей с тем, чтобы нивелировать процессы иммунологической несовместимости, а также при аутоиммунных процессах для снижения агрессивности иммунной системы и подавления факторов, лежащих в основе клинических проявлений патологического процесса.

В некоторых случаях, когда нарушается нормальный иммунный процесс в результате ослабления какого-либо звена иммунитета (например, сниженная активность макрофагов, лимфоцитов или их кооперативных взаимодействий вследствие недостатка иммуномодуляторов), в организм вводят уже готовые иммуномодуляторы (например, интерлейкины).

Вакцины

К наиболее распространенным и широко применяющимся иммунобиологическим препаратам относят вакцины. Раздел иммунопрофилактики, занимающийся разработкой и использованием вакцин, называют *вакцинологией.* Применение вакцин наиболее эффективный и экономически выгодный способ борьбы со многими инфекционными болезнями. Благодаря вакцинации побеждены многие некогда опасные, угрожающие всему человечеству эпидемические болезни. С помощью вакцинации ликвидирована на Земле натуральная оспа, практически ликвидированы массовые заболевания полиомиелитом, дифтерией, резко снижена эпидемическая опасность кори, коклюша, столбняка, бруцеллеза, туляремии, сибирской язвы, клещевого энцефалита, бешенства и др. Большие надежды на вакцинопрофилактику возлагаются для ограничения эпидемий, вызванных ВИЧ-инфекцией, вирусных гепатитов, краснухи, паротита, малярии и др.

Вакцины относятся к сложным иммунобиологическим препаратам. В их состав, кроме активного начала — антигена, входят его стабилизаторы, вещества, активирующие действие антигена, — адъюванты, а также консерванты.

В качестве действующего начала в вакцинах используют:

• живые ослабленные микробы (бактерии, вирусы);

• инактивированные тем или иным способом цельные микробы;

• отдельные антигенные компоненты бактерий и вирусов, так называемые протективные (защитные) антигены;

• вторичные, продуцируемые микробной клеткой метаболиты, играющие патогенетическую роль в инфекционном процессе и иммунитете, например, токсины и их обезвреженные дериваты — анатоксины;

• полученные генно-инженерным способом или химическим синтезом молекулярные антигены — аналоги природных антигенов бактерий и вирусов.

Предпринимаются попытки создания вакцин из нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), а также антиидиотипических антител.

Современная классификация вакцин по своей природе, принципам и способам изготовления предложена А.А.Воробьевым в 1991 г. (табл. 10.1). Все вакцины можно разбить на две большие группы — живые и неживые (или убитые, инактивированные) вакцины.

Классификация вакцин по природе и принципам изготовления

Живые	**Неживые (убитые, инактивированные)**	
	корпускулярные	**молекулярные**
Аттенуированные Дивергентные Генно-инженерные (векторные)	Цельноклеточные Цельновирионные Субклеточные Субвирионные	Биосинтетические Химически синтезированные Генно-инженерные

Живые вакцины

В живых вакцинах в качестве действующего начала используются:

• аттенуированные, т.е. ослабленные (потерявшие свою патогенность) штаммы природных бактерий или вирусов;

• так называемые дивергентные штаммы непатогенных бактерий и вирусов, имеющие родственные антигены с антигенами болезнетворных бактерий и вирусов;

• рекомбинантные штаммы бактерий и вирусов, полученные генно-инженерным способом (векторные вакцины).

Аттенуированные штаммы бактерий и вирусов, т.е. штаммы с пониженной вирулентностью, но сохранившие антигенные свойства, получают путем длительного воздействия на патогенные штаммы неблагоприятных для микроба факторов: химических (ингибиторы роста и биологических процессов), физических (температура, радиация), биологических (пассажи через организм животных, эмбрионов, культуру ткани). При таком воздействии происходит селекция (отбор) штаммов с пониженной вирулентностью. Многие аттенуированные штаммы выделены из природы, от больных людей и животных.

Большинство живых вакцин основано на применении аттенуированных штаммов бактерий и вирусов. К таким вакцинам относятся туляремийная, сибиреязвенная, чумная, бруцеллезная, гриппозная, коревая, полиомиелитная, паротитная и др.

Оспенная и туберкулезная вакцины созданы на основе *дивергентных штаммов.* Так, вирус натуральной оспы, поражающий человека, имеет общую антигенность с вирусом оспы коров, поэтому последний применяют со времен Дженнера в качестве вакцины для профилактики натуральной оспы человека. Туберкулезная вакцина БЦЖ, используемая для прививок против туберкулеза человека, содержит аттенуированный штамм возбу-

дителя туберкулеза крупного рогатого скота, имеющего общую антигенность с возбудителем туберкулеза человека.

В последние годы появились живые вакцины, созданные на основе *рекомбинантных штаммов* бактерий и вирусов.

Живые вакцины, не обладающие патогенностью, но сохранившие специфическую антигенность при введении в организм, вызывают так называемый *вакцинальный процесс.* Этот процесс заключается в размножении в организме вакцинного штамма и воздействии его на иммунокомпетентные клетки. Результатом этого является формирование специфического иммунитета к возбудителю данной инфекционной болезни.

Живые вакцины получают путем культивирования вакцинного штамма в производственных условиях на питательных средах и субстратах, обеспечивающих достаточное накопление вакцинного штамма. Бактерийные вакцинные Штаммы культивируют на жидких или плотных искусственных Питательных средах вирусные вакцинные штаммы — на куриных эмбрионах или в культурах клеток. Полученную таким образом чистую культуру вакцинного штамма дозируют по числу бактерий или вирусов и затем подвергают лиофильной сушке вместе со стабилизатором для предотвращения инактивации в процессе сушки и хранения вакцины.

Убитые вакцины

Убитые вакцины представляют собой выращенную культуру бактерий или вирусов возбудителя, убитую тем или иным способом. Для инактивации культуры возбудителя используют физические (нагревание, ультрафиолетовое облучение ионизирующая радиация) или химические (формалин спирт фенол) методы. В результате инактивации бактерии и вирусы полностью теряют жизнеспособность, но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства.

Убитые вакцины можно разделить на две большие группы: *корпускулярные* и *молекулярные вакцины.*

Корпускулярные вакцины

Действующим началом в корпуслярных вакцинах являются или инактивированные цельные клетки бактерий и частицы вирусов или структурные элементы микробов, несущие специфические протективные антигены.

Молекулярные вакцины

Молекулярные вакцины — это препараты, в которых антиген находится в молекулярной форме. Антигены в молекулярном виде получают: а) в процессе биосинтеза при выращивании природных, а также рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов и б) химическим синтезом. Типичным примером молекулярных антигенов, образуемых биосинтезом природными штаммами, являются анатоксины (столбнячный, дифтерийный, ботулинический и др.), получаемые из обезвреженных токсинов.

Анатоксины. Анатоксины представляют собой обезвреженные токсины, синтезированные при культивировании бактерий на искусственных питательных средах.

Токсин обезвреживают формальдегидом (0,4 %) при 37—40 С в течение 4 нед. При таком режиме полностью утрачивается токсичность, но сохраняются антигенность и иммуногенность токсинов.

Обезвреженный токсин, который называют анатоксином (или токсоидом), подвергают очистке от балластных веществ питательной среды и компонентов микробных клеток. Таким образом получены и применяются в практике анатоксины против столбняка, дифтерии, ботулизма, газовой гангрены, стафилококковых инфекций. Анатоксины относятся к наиболее эффективным иммунобиологическим препаратам.

Адъюванты. Адъювантами *(adjuvant*— помощник) называют группу веществ, обладающих свойством повышать иммуногенность при добавлении их к антигенам и вакцинам. К адъювантам относятся различные по природе и физико-химическим свойствам вещества: гель гидрата окиси или фосфата

алюминия; липиды, эмульгаторы, полимерные соединения (мурамилдипептид, поливинилпирролидон, полисахариды бактерий); вещества, вызывающие местную воспалительную реакцию (сапонин) и др.

Рекомбинантные вакцины. Рекомбинантные вакцины — это препараты, полученные биосинтезом при культивировании рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов, - новейшее достижение генной инженерии и молекулярной иммунологии. В настоящее время получены рекомбинантные штаммы кишечной палочки, вируса осповакцины, дрожжевых клеток и других микробов со встроенными в их геном генами разнообразных патогенных антигенов, в результате чего они приобретают способность их продуцировать.

Уже имеются рекомбинантные штаммы, продуцирующие антигены вирусов кори, полиомиелита, гриппа, бешенства, гепатитов*А и В,* ВИЧ, антигены бактерий бруцеллеза, туляремии, сифилиса, антигены простейших (плазмодия малярии) и др. При культивировании таких рекомбинантных штаммов они в соответствии с заданной генетической программой синтезируют антигены возбудителей, которые затем выделяют из культуральной жидкости и на их основе конструируют молекулярные вакцины.

Для иммунопрофилактики уже широко применяется генно-инженерная молекулярная вакцина против гепатита *В.* Для ее получения используют рекомбинантный штамм дрожжей со встроенным в него геном *HBs* — антигена вируса гепатита *В,* в связи с чем вакцину называют дрожжевой. В ближайшее время будут завершены разработки молекулярных генно-инженерных вакцин против ВИЧ, малярии, кори и др.

Вакцины, полученные методом химического синтеза. Методом химического синтеза можно получить вакцины только в том случае, когда расшифрована химическая структура природного специфического протективного антигена. В настоящее время успехи белковой химии позволяют химически синтезировать короткие пептиды, в том числе

антигенные детерминанты, которые могут служить основой для конструирования вакцинных и диагностических препаратов, а также полусинтетических вакцин. *Полусинтетические вакцины* представляют собой сложный комплекс, состоящий из антигена или его детерминанты, носителя в виде высокомолекулярного полимера и адъюванта. В настоящее время такие полусинтетические экспериментальные вакцины получены против гриппа, чумы, туляремии.

Методом химического синтеза получены антигены ВИЧ, которые уже используются в диагностической системе «Реком-бинант ВИЧ».

Ассоциированные вакцины

Организм способен формировать полноценный иммунитет при одновременном введении нескольких антигенов. Это послужило основанием для создания единых комплексных, так называемых *ассоциированных вакцин* для одновременной иммунизации против нескольких инфекций. Такие вакцины в отличие от моновакцин называют *поливакцинами.* Принципы конструирования ассоциированных вакцин сводятся к определению совместимости разнородных антигенов в едином препарате вакцины, соотношения дозировок антигенов, входящих в препарат, их влияния на процессы формирования иммунитета и реактогенность вакцины.

Ассоциированные вакцины широко применяют в практике для иммунизации против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС — адсорбированная на гидроокиси алюминия убитая корпускулярная коклюшная вакцина в ассоциации с дифтерийным и столбнячным анатоксином), против столбняка, газовой гангрены и ботулизма (секстаанатоксин, представляющий сорбированные на гидроокиси алюминия столбнячный, ботулинические типов*A, B, E* и гангренозные перфрингенс и нови-анатоксины), против полиомиелита (живая вакцина, составленная из трех аттенуированных штаммов вируса I, II и III типов). Уже находит применение живая ассоциированная вакцина против кори, паротита и

краснухи. Возможна также *комбинированная иммунизация,* т.е. одновременное раздельное введение в организм нескольких несовместимых в одном препарате моновакцин, например чумной и оспенной вакцины.

Применение ассоциированных вакцин значительно упростило схемы вакцинации и практическую реализацию календаря прививок при проведении массовой иммунопрофилактики.

Лекарственные формы вакцин

Вакцины могут быть жидкими, сорбированными, сухими, таблетированными, в виде драже и капсул. Большинство вакцин вводят в организм парентерально, т.е. инъекционным способом, подкожно, внутримышечно, скарификацией (т.е. через поврежденную кожу), внутрикожно. В таких случаях применяют жидкие вакцины.

Массовые способы вакцинации

С целью предупреждения эпидемии инфекционных болезней и борьбы с ними необходим широкий охват населения профилактическими прививками в максимально короткие сроки. Для этого нужны массовые способы вакцинации, обладающие большой производительностью, экономичностью, позволяющие при минимальном числе персонала в короткие сроки привить большие контингента населения. К таким массовым способам вакцинации относят безыгольную инъекцию, пероральный и ингаляционный (аэрозольный) методы вакцинации.

Уже используют пероральную жидкую и в виде конфет, драже живую полиомиелитную вакцину, жидкую туберкулезную вакцину. А.А. Воробьев и соавт. разработали таблетированные живые вакцины против чумы, оспы, Ку-лихорадки. В настоящее время уже есть возможность создания пероральных вакцин против холеры, брюшного тифа, туляремии, бруцеллеза и других инфекций. Аэрозольная вакцинация, т.е. использование сухих и жидких аэрозолей вакцин, хотя и изучена детально, но трудноосуществима в

широкой практике, поскольку требует сложной аппаратуры для распыления вакцин и большого числа организационных мероприятий.

Схема применения вакцин

Вакцинацию проводят однократным или многократным введением вакцины. Живые вакцины, как правило, применяют однократно, убитые — многократно. Различают первичную иммунизацию и ревакцинацию (повторное введение вакцины). При *первичной вакцинации* создаются граунд-иммунитет и повышенная способность реагировать на антиген (иммунореактивность, иммунологическая память), в результате чего при повторном введении вакцины организм более активно и быстро отвечает на антиген. Первую *ревакцинацию* проводят обычно через 3— 6 мес и более, а последующие — по схемам календаря прививок. Ревакцинации обеспечивают длительное поддержание иммунитета на защитном уровне.

В нашей стране в соответствии с *календарем прививок,* утвержденным государственными органами, проводится *обязательная вакцинация* против туберкулеза, полиомиелита, кори, коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита *В.* В календаре указаны схемы и сроки прививок с момента рождения и в определенные периоды жизни каждого человека.

Вакцинация против оспы отменена в связи с глобальной ликвидацией этой болезни на Земле. Прививки по показаниям и в случае эпидемической вспышки инфекционных болезней проводятся определенным группам населения (группы риска) против гриппа, чумы, холеры, бруцеллеза, сибирской язвы, туляремии, паротита, краснухи, сыпного тифа, Ку-лихорадки, клещевого энцефалита и др.

Введение вакцин может вызывать *побочные* нежелательные общие и местные *реакции:* повышение температуры тела, недомогание, отек и воспалительную реакцию на месте введения вакцины. Эти реакции не представляют опасности для здоровья человека и называются

вакцинальными, частота и интенсивность их регламентированы инструкциями для каждой вакцины.

В то же время имеются *противопоказания* к вакцинации, предусмотренные инструкциями и обязательно учитываемые при проведении вакцинации. К ним, прежде всего, относятся острые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, дыхательной и нервной систем, некоторые хронические болезни, иммунодефициты, выраженные явления аллергии и др. Перечень противопоказаний изложен в инструкциях, прилагаемых к каждой вакцине.

Любая вакцина, прежде чем ее рекомендуют применять в практике, проходит всесторонние доклинические испытания на животных и других биообъектах и в биотестах (на безвредность, токсичность, аллергенность, онкогенность, тератогенность, реактогенность и иммуногенность), две стадии клинических испытаний на ограниченных группах людей, а затем в широком эпидемиологическом опыте. Только после оценки по комплексу показателей иммунологической эффективности, безвредности и реактогенности вакцина решением государственных органов принимается для использования в практике.

Производство вакцин и их контроль

Вакцины производятся на специализированных предприятиях Министерства здравоохранения, на биофабриках (например, акционерных обществ «Иммуноген», «Биопрепарат»), на базе институтов РАМН РФ и других ведомств. Технология и условия производства, качество вакцин определяются промышленными регламентами, техническими условиями, наставлениями и инструкциями, утвержденными официальными государственными органами. Каждая серия вакцины проходит контроль на производстве и выборочно контролируется в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов им.Л.А.Тарасевича.

Вопросы для контроля.

1. Что такое иммунопрофилактика?
2. Что такое иммунотерапия?
3. Какие имеются виды вакцин?
4. Каким способом получается живая вакцина и когда применяется?
5. Каким способом получается убитая вакцина и когда применяется?
6. Каким способом получаются анатоксины и когда применяются?
7. Каким способом получается химическая вакцина и когда применяется?
8. Каким способом получаются аутовакцины и когда применяются?
9. Иммунные сыворотки и её виды.
10. Как производятся вакцины, и как проводится их контроль?
11. Какие противопоказания имеются при вакцинации?
12. Для чего применяются иммунобиологические препараты?

Список используемой литературы.

Основная литература:

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Под редакцией профессора Мухамедова И.М. 2012 г. Учебник.
2. I.M.Muhamedov, E.X.Eshboev. Mikrobiologiya, immunologiya, virusologiya. Darslik –Toshkent. “O‘zbekiston milliy ensiklopediyasi” Davlat ilmiy nashriyoti. 2006y.
3. Sh.R.Aliyev,I.M.Muhamedov, Z.A.Nuruzova. Mikrobiologiyadan laboratoriya mashq’ulotlariga doir o`quv qo’llanma. –Toshkent. Yangi asr avlodi 2013y.

Дополнительная литература:

1. I.M.Muhamedov, F.I.Inoytova, S.D.Dushanbiyeva. Tibbiyt virusologiysi. Darslik. –Toshkent. Yangi asr avlodi. 2013y.
2. N.P.Elinov, N.A.Zaikina, I.P.Sokolova Mikrobiologiya fanidan amaliy mashg‘ulotlar uchun o‘quv qo‘llanma. –Toshkent. 2007y.
3. А.А.Воробёв, А.С.Быков Микробиология. Учебник.-Москва, издательство «Высшая школа». 2003г.
4. N.P.Elinov, Z.R.Fayzullaeva, D.E.Qodirova, S.G‘.Ataulaeva Kimyoviy mikrobiologiya. Darslik. - Toshkent, “Saydana-print” MCHJ nashriyoti. 2011y.
5. З.Н.Кочемасова, С.А.Ефремова, Я.С.Набоков Микробиология. Учебник. -Москва, издательство «Медицина». 1984г.
6. Sh.M.Mirziyoev Erkin va farovon demokratik O‘zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. -Toshkent, “O‘zbekiston” NMIU. 2017y.
7. Sh.M. Mirziyoev. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta’minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. “O‘zbekiston” NMIU. 2017y.
8. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-4947-sonli Farmoni. O‘zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to‘plami, 2017 y. 6-son, 70-modda

9. SH.M.Mirziyoev Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. “O‘zbekiston” NMIU. 2017y.

Сайты интернета:

www. wikipedia. com

www. pharmapractice. ru

www. remedium. ru

www. pharmvestnik. ru

Содержание

1. Введение 4
2. Морфология микробов.....10
3. Физиология бактерий.....29
4. Общая вирусология.....39
5. Микроорганизмы, вызывающие заболевания у растений.....52
6. Экология микробов.....62
7. Микрофлора организма человека.....71
8. Инфекции.....81
9. Учение об иммунитете.....90
10. Генетика микробов.....117
11. Иммунопрофилактика и иммунотерапия болезней человека.....124
12. Список используемой литературы.....137

Content

1. Introduction.....4
2. Morphology of microbes.....10
3. Physiology of bacterium's.....29
4. General Virology…….....39
5. Plant-causing microorganisms……..52
6. Ecology of microbes.....62
7. Microflora of organism of human being.....71
8. Infection…..81
9. Doctrine of immunity……90
10. Microbial Genetics……117
11. Immunoprophylaxis and immunotherapy of human diseases……..124
12. List of literature...…….....137

Мундарижа

1. Кириш.....4
2. Микроблар морфологияси.....10
3. Бактерияларнинг физиологияси.....29
4. Умумий вирусология.....39
5. Ўсимликларда касалликларни келтириб чиқарувчи микроорганизмлар..... 52
6. Микроблар экологияси.....62
7. Одам организмининг микрофлораси.....71
8. Инфекция.....81
9. Иммунитет ҳақида таълимот.....90
10. Микроблар ирсияти.....117
11. Юқумли касалликларда иммунопрофилактика ва иммунотерапия....124
12.Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....137