

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Для студентов медицинских институтов

В. Д. Тимаков
В. С. Левашев
Л. Б. Борисов

Микробиология

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
Для студентов медицинских институтов

В. Д. Тимаков
В. С. Левашев
Л. Б. Борисов

576,8
Т-41

Микробиология

Издание второе,
переработанное и дополненное

Допущено Главным управлением
учебных заведений Министерства
здравоохранения СССР в качестве
учебника для студентов медицинских
институтов

Библиотека
Сам СХИ
ИНВ.

Москва «Медицина» 1983

ББК 52.6
Т 41
УДК 579(075.8)

Тимаков В. Д. Левашев В. С., Борисов Л. Б. Микробиология: Учебник. — 2-е изд., пере и доп. — М.: Медицина, 1983, 512 с., ил.

В. Д. Тимаков — известный ученый-микробиолог, лауреат Ленинской пре В. С. Левашев — проф., зав. кафедрой микробиологии II МОЛГМИ им. Н. И. Пирог Л. Б. Борисов — проф., зав. кафедрой микробиологии I ЛМИ им. акад. И. П. Павл

Второе издание (первое вышло в 1973 г.) включает три раздела: «Общая медицинс микробиология», «Общая иммунология с учением об инфекции» и «Частная медиц ская микробиология». Во втором издании более углубленно и целенаправленно изл ются данные о природе патогенных микроорганизмов, а также форм их взаимодейст с организмом хозяина на клеточном и молекулярном уровнях. Для студентов стомат гических факультетов написана глава «Микробиология и иммунология стоматологичес заболеваний», а для студентов санитарно-гигиенических факультетов «Микроорганиз и окружающая среда».

Учебник соответствует программе, утвержденной Министерством здравоохране СССР, и предназначен для студентов медицинских институтов.

В учебнике 96 рис., 30 табл., 6 схем.

Рецензенты: зав. кафедрой микробиологии Томского медицинского институт академик АМН СССР, проф. Н. В. ВАСИЛЬЕВ и зав. кафедрой микробиологии Челяби ского медицинского института, проф. Л. Я. ЭБЕРТ

Владимир Дмитриевич Тимаков

Вадим Сергеевич Левашев, Леонид Борисович Борисов

МИКРОБИОЛОГИЯ

Зав. редакцией *С. Д. Крылов* Редактор *М. Н. Синюшина*. Редактор издательства *М. Г. Фомина*. Художественный редактор *Л. М. Воронцова*. Переплет художника *В. С. Сергеевой*. Технический редактор *С. Н. Танцева*. Корректор *А. К. Баскакова*.

ИБ № 3049

Сдано в набор 09.07.82. Подписано к печати 11.03.83. Т-05375. Формат бумаги 60 × 90¹/₁₆. Бум. тип. № 2 Гарн. таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 32,5. Усл. кр. отт. 34,0. Уч.-изд. л. 41,30. Тираж 100 000 эк Заказ 1323. Цена 1 р. 70 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по дела издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

Т $\frac{4107000000-167}{039(01)-83}$ 66-83

© Издательство «Медицина», Москва, 197
© Издательство «Медицина», Москва, 1983, с изменениями

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 29 июня 1979 г. «О дальнейшем развитии высшей школы и повышении качества подготовки специалистов» и решения XXVI съезда КПСС требуют постоянного совершенствования высшего медицинского образования.

За десять лет, прошедших со дня выхода в свет учебника В. Д. Тимакова «Микробиология» (Медицина, 1973), изменились учебный план и учебные программы по микробиологии и смежным дисциплинам, получила дальнейшее развитие первичная специализация студентов на лечебном факультете по одной из трех основных медицинских специальностей — терапии, хирургии, акушерству и гинекологии. За истекший период устарели многие положения, изложенные в различных главах учебника. Это относится к систематике бактерий и вирусов, этиопатогенетической роли бактерий при разных заболеваниях, в частности при внутрибольничных инфекциях, к учению об инфекции, иммунной системе организма, противовирусному иммунитету и другим разделам общей и частной медицинской микробиологии и вирусологии.

В настоящее время все более отчетливо проявляются изменения в характере инфекционных и соматических заболеваний, которые связаны прежде всего с широким распространением лекарственно устойчивых форм бактерий, с одной стороны, и с изменениями иммунологического статуса организма — с другой. Эти изменения определяются диалектической сущностью причинно-следственных отношений, складывающихся между микро- и макроорганизмом. В этой связи возникла необходимость в более углубленном и целенаправленном изложении данных о природе патогенных микроорганизмов, а также форм их взаимодействия с организмом хозяина на молекулярном и клеточном уровнях. Отсутствие в предыдущем издании учебника сведений, необходимых для подготовки врачей-педиатров, стоматологов, эпидемиологов и санитарных врачей, потребовало переработки старых и написания новых глав с учетом интеграционных взаимосвязей между различными дисциплинами, преподаваемыми в медицинских институтах.

В работе над учебником авторы руководствовались данными, полученными при анализе и оценке интеграции в преподавании микробиологии, вирусологии и иммунологии с теоретическими, медико-биологическими и клиническими дисциплинами[1]. Эти данные позволили исключить главу «Роль микробов в круговороте веществ в природе», поскольку в ней дублируются материалы, изложенные в учебниках по

[1] Борисов Л. Б., Козьмин-Соколов Б. Н., Фрейдлин И. С. Анализ и оценка интеграции в преподавании микробиологии, вирусологии и иммунологии с теоретическими, медико-биологическими и клиническими дисциплинами. — Микробиология, 1981, № 3, с. 83—88.

общей биологии. Из главы «Генетика микроорганизмов» исключе сведения о структуре ДНК, регуляции работы генов и др., котор рассматриваются в курсах общей биологии с генетикой, биоорганич ской и биологической химией. С учетом запросов клинических дисци лин углублена и расширена тематика общей иммунологии, микроби логических и молекулярно-биологических основ химиотерапии инфекц онных заболеваний, микробиологических и иммунологических аспект патогенеза отдельных заболеваний и частной медицинской вирусол гии. Вместе с тем из частной микробиологии исключены данные патологической анатомии и клинике заболеваний, которые подроб рассматриваются в курсах соответствующих дисциплин и не являют предметом изучения микробиологии. Для студентов стоматологическ го факультета написана глава «Микробиология и иммунология стом тологических заболеваний», а для студентов санитарно-гигиеническ факультетов — «Микроорганизмы и окружающая среда (основ санитарной микробиологии)». Специальные материалы, необходимы для подготовки врачей-педиатров, вошли во многие разделы учебник

Авторы выражают благодарность проф. А. Ф. Быковскому, д-р биол. наук Л. Н. Кац и канд. мед. наук С. Н. Быковской, Н. Д. Конста нтиновой, Т. Н. Лавровой, В. С. Попову за предоставленные им оригинальные электронно-микроскопические снимки вирусов, бактери и лимфоцитов, проф. Д. Б. Голубеву, В. А. Зуеву, А. М. Смирновой, Л. Б. Хазенсону, д-ру мед. наук И. С. Фрейдлин, Б. Н. Козьмину-Со колову, канд. мед. наук З. Ф. Федоровой, Н. В. Тимаковой, В. В. Баб кову и Н. С. Горячкиной — за помощь при подготовке данного учебника.

В. С. Левашев, Л. Б. Борисов

ВЛАДИМИР ДМИТРИЕВИЧ ТИМАКОВ
(1905—1977)

Настоящее издание переработано и дополнено В. С. Левашевым и Л. Б. Борисовым после смерти В. Д. Тимакова, внезапно скончавшегося 21 июня 1977 г. на посту президента АМН СССР.



В. Д. Тимаков был выдающимся ученым и организатором здравоохранения, крупным деятелем советского здравоохранения.

Он родился в 1905 г. на Рязанщине в крестьянской семье. С победой Октябрьской революции в село пришла новая жизнь. Володя Тимаков с отличием окончил среднюю школу, много работал в комсомольской ячейке, которая и рекомендовала его в высшее учебное заведение. Он поступил на медицинский факультет Томского университета, который окончил в 1929 г.

Уже студентом он проявил большой интерес к микробиологии, которую преподавал проф. П. В. Бутягин. После окончания института В. Д. Тимаков поступил в аспирантуру, затем стал ассистентом кафедры и одновременно заведующим отделом Томского бактериологического института. Талантливый исследователь и организатор был замечен и переведен в Туркменский институт микробиологии и эпидемиологии, где под руководством проф. В. В. Сукнева защитил кандидатскую диссертацию, посвященную профилактическим препаратам против кишечных инфекций. В предвоенные годы он завершил обширный цикл исследований по прикладной иммунологии и защитил докторскую диссертацию о тифозных и паратифозных вакцинах.

В 1941 г. В. Д. Тимаков вступил в ряды Коммунистической партии и вскоре стал народным комиссаром здравоохранения Туркменской ССР. Удивительно многообразна была его работа в это время: организация сети медицинских учреждений для обслуживания большого потока эвакуированных, противоэпидемическая и научно-исследовательская работа, подготовка кадров. В том, что в тяжелых военных условиях, при громадном потоке эвакуированных было обеспечено санитарно-эпидемическое благополучие Туркмении, а также и других средне-

азиатских республик, большая заслуга В. Д. Тимакова. Он был не просто наркомом, он был выдающимся наркомом, оставаясь в то же время ученым. Не удивительно поэтому, что, когда была организована Академия медицинских наук СССР, пост директора Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР был предложен В. Д. Тимакову.

Научные исследования В. Д. Тимакова были посвящены изучению L-форм бактерий и семейства микоплазм (в 1974 г. за цикл этих исследований В. Д. Тимаков и Г. Я. Каган были удостоены Ленинской премии), проблемы вирулентности, генетики и биологии шигелл, молекулярной биологии и генетики микроорганизмов, биологии плазмид и ряда других вопросов. Одновременно В. Д. Тимаков вел большую преподавательскую работу — около 30 лет он заведовал кафедрой микробиологии II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова.

В. Д. Тимаков как выдающийся организатор науки проявил себя на руководящей работе в АМН СССР, куда он был выдвинут вначале академиком-секретарем, затем вице-президентом. В 1968 г. В. Д. Тимаков был избран президентом АМН СССР. Он был инициатором организации ряда научных центров и Сибирского филиала АМН СССР. Громадна была его научно-общественная деятельность: делегат XXIV и XXV съездов КПСС, депутат Верховного Совета СССР и председатель комиссии Верховного Совета по здравоохранению и социальному обеспечению. Признание заслуг В. Д. Тимакова за рубежом выразилось в избрании его почетным членом многих зарубежных академий и обществ. Заслуги В. Д. Тимакова были высоко оценены Советским правительством: ему было присвоено звание Героя социалистического труда, он был награжден многими орденами и медалями.

В. М. Жданов, академик АМН СССР

Раздел первый
ОБЩАЯ МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

После открытия микроорганизмов прошло три столетия, и наука, занимающаяся их изучением, — микробиология (mikros — малый, bios — жизнь, logos — учение, наука) заняла достойное место среди других биологических и медицинских дисциплин.

Микроорганизмы широко распространены в природе. Они находятся в воздухе, почве, воде, пище, на окружающих нас предметах, на поверхности и внутри нашего тела и других организмов животного и растительного мира. Их обнаруживают в жарких песках пустынь и в холодной Антарктиде, на дне морей и океанов, в глубине шахт. Такое широкое распространение микробов свидетельствует об их значительной роли в природе и жизни человека. Без преувеличения можно сказать, что не будь микробов, жизнь на Земле была бы невозможна либо существовала в какой-то иной форме. Микроорганизмы обусловливают круговорот веществ в природе, осуществляют расщепление органических соединений и синтез белка. С помощью микроорганизмов происходят важные производственные процессы: хлебопечение, виноделие, производство органических кислот, ферментов, пищевых белков, гормонов, антибиотиков и других лекарственных веществ. Они играют важную роль в повышении плодородия почвы, образовании каменного угля и нефти и ряде других процессов, протекающих в природе.

Наряду с полезными микроорганизмами существует группа патогенных, или болезнетворных, микробов — возбудителей различных заболеваний человека, животных, растений и насекомых. Они вызывают эпидемии заразных болезней у людей, периодически охватывающие многие страны мира. В XIX веке во всем мире в войнах погибло около 19 млн. человек, а только от туберкулеза умерло почти 35 млн. человек. В 1918—1920 гг. во время пандемии гриппа (испанки) переболело свыше 500 млн. и погибло не менее 15 млн. человек.

Микроорганизмы были открыты в конце XVII века, но микробиология как самостоятельная наука сформировалась только во второй половине XIX века, после гениальных открытий великого французского ученого Луи Пастера. За сравнительно короткий период она достигла выдающихся успехов. По разработке теоретических проблем и результатам практической деятельности микробиология к концу прошлого столетия опередила многие разделы биологии.

В связи с той огромной ролью, которую микробы играют в природе, велики и многообразны задачи микробиологии. Они не могли и не могут быть решены в пределах одной научной дисциплины, специалистами одного профиля. Поэтому в соответствии с запросами и нуждами практики происходила и происходит дифференциация микробиологии на самостоятельные научные дисциплины. В настоящее время самостоятельное значение имеют общая, техническая (промышленная), сельскохозяйственная, ветеринарная, медицинская микробиология.

Общая микробиология изучает морфологию, физиологию, биохимию и другие признаки микроорганизмов, их роль в круговороте веществ, распространение в природе, взаимодействие с факторами внешней среды и пр.

В задачи технической микробиологии входит изучение микробов, используемых в производстве антибиотиков, спиртов, витаминов, ферментов, пищевых продуктов и т. д. Кроме того, она разрабатывает методы защиты различных материалов, применяемых в промышленности, от разрушающего действия микроорганизмов.

Сельскохозяйственная микробиология изучает роль и значение микробов в формировании структуры почвы, ее плодородия, в разложении и минерализации органических веществ в почве и питании растений. Она разрабатывает методы применения бактерий для удобрения почвы и консервации кормов, методы борьбы с фитопатогенными микроорганизмами.

Ветеринарная микробиология изучает возбудителей заболеваний животных, разрабатывает методы специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Ветеринарная микробиология связана с медицинской микробиологией, так как многие микроорганизмы, патогенные для животных, вызывают заболевания и у человека (зоонозные инфекции).

Как самостоятельная отрасль биологии медицинская микробиология возникла значительно раньше, чем другие микробиологические дисциплины. В настоящее время ранее входившие в состав медицинской микробиологии разделы выделились в самостоятельные дисциплины: иммунологию, вирусологию, санитарную микробиологию, микологию, протозоологию, космическую микробиологию.

Медицинская микробиология рассматривает свойства патогенных и условно-патогенных микробов, их роль в развитии инфекционного процесса и иммунного ответа макроорганизма и разрабатывает методы лабораторной диагностики и специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

Вирусология изучает неклеточные микробы — вирусы, их природу, химический состав, взаимоотношения с клеткой хозяина, механизмы внутриклеточного паразитизма и др. Видное место, которое занимает вирусология в биологии и медицине, связано с тем, что вирусы вызывают многие заболевания людей, животных, растений, а также поражают бактерии. Вместе с тем вирусы являются одной из основных моделей для изучения проблем генетики и молекулярной биологии. Вирусология имеет свои методы исследования.

Санитарная микробиология решает вопросы выживания патогенных и условно-патогенных микробов в окружающей среде, разрабатывает методы санитарно-бактериологического исследования объектов внешней среды, изучает микробную обсемененность воды, воздуха, почвы, пищевых продуктов и пр.

Космическая микробиология выясняет влияние космических условий на свойства микроорганизмов и микрофлору организма человека, разрабатывает методы предупреждения заноса микробов с земной поверхности в космос и другие проблемы.

Важнейшими задачами медицинской микробиологии, вирусологии и

иммунологии является дальнейшее изучение роли отдельных видов патогенных агентов в этиологии и патогенезе различных заболеваний людей, в том числе в возникновении опухолей, а также механизмов формирования наследственного и приобретенного иммунитета, разработка методов лечения и профилактики инфекционных заболеваний при помощи иммунологических и химиотерапевтических средств и методов специфической диагностики, в том числе экспресс-методов.

Наиболее ярко успехи микробиологии, вирусологии и иммунологии проявились в борьбе с инфекционными болезнями. Известно, что такие болезни, как оспа, полиомиелит, чума, холера, дифтерия, скарлатина и др., были бичом всего человечества. Подобно пламени пожара в сухую летнюю погоду, они перебрасывались с одного населенного пункта на другой, унося миллионы человеческих жизней. В настоящее время оспа полностью ликвидирована на всем земном шаре.

Исключительно велики достижения в борьбе с эпидемическими заболеваниями в нашей стране. За последние десятилетия в СССР не зарегистрированы эпидемии полиомиелита, возвратного тифа и других инфекций. Резко снижена заболеваемость корью, паротитом и рядом других инфекций взрослых и детей. Достигнутые успехи неразрывно связаны с социально-экономическими преобразованиями, которые произошли в нашей стране: улучшением материального и культурного уровней населения, условий труда и быта, большими достижениями советского здравоохранения, в частности отечественной микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии.

Однако борьба с микробными и вирусными заболеваниями не потеряла своей актуальности. Особенно это касается таких вирусных инфекций, как грипп, эпидемии которого наносят большой ущерб здоровью и экономике страны. Имеются случаи массовых заболеваний острыми кишечными и другими инфекциями. Особое значение приобрели так называемые внутрибольничные, или госпитальные, инфекции взрослых и детей, возбудителями которых являются различные условно-патогенные бактерии, устойчивые к антибиотикам.

В последние десятилетия существенное теоретическое и практическое значение имеют разделы микробиологии, вирусологии и иммунологии, занимающиеся изучением генетики патогенных микробов и иммуногенетики.

Разнообразный и многочисленный круг проблем, изучаемых микробиологией, вирусологией, иммунологией, определяет их исключительно важное значение в системе подготовки врача любого профиля. Независимо от своей узкой специализации врачу постоянно в процессе деятельности необходимы знания, которые он получает при изучении микробиологии, вирусологии и иммунологии.

Своевременное выявление и обезвреживание источников инфекции, проведение общих и специфических профилактических мероприятий, в частности вакцинация взрослого и детского населения, являются важными моментами в работе санитарного врача и врача эпидемиолога.

Благодаря заботе Коммунистической партии и Советского правительства для развития медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии в нашей стране созданы самые благоприятные условия. В СССР работает свыше 50 научно-исследовательских микробиологических, вирусологических и иммунологических институтов, около 90

кафедр микробиологии в медицинских институтах. Всю страну охват вает сеть санитарно-эпидемиологических станций (СЭС), в соста которых входят микробиологические, вирусологические и иммунолог ческие лаборатории. Они осуществляют контроль за микробно обсемененностью окружающей среды, а также весь комплекс проф лактических и противоэпидемических мероприятий, необходимых дл предупреждения, ограничения и ликвидации инфекционных болезне

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ

Изучение истории науки дает возможность проследить процессы е возникновения и развития, понять преемственность идей, уровен современного состояния и перспективы дальнейшего прогресса.

Мысль о наличии в природе невидимых живых существ возникала многих исследователей. Еще в VI веке до н. э. Гиппократ, в XVI ве ке н. э. Джираламо Фракасторо и в начале XVII века Афанасий Кирхер высказывали предположение, что причиной заразных болезней явля ются невидимые живые существа. Однако у них не было, да и не могло быть доказательств, подтверждающих эту мысль. Первым микробов увидел голландский натуралист Антоний Левенгук (1632—1723). На гранильных фабриках Амстердама он научился шлифовать увеличи тельные линзы и сконструировал простейший микроскоп, при помощи которого ему удалось обнаружить мельчайших «живых зверьков» в дождевой воде, зубном налете и других материалах. А. Левенгук представил рисунки шаровидных, палочковидных и извитых форм бактерий, описал дрожжи и плесени, а также эритроциты и сперматозо-



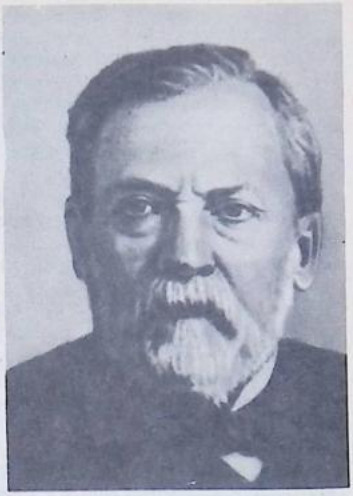
А. Левенгук

иды. Свои наблюдения он опубликовал в виде писем в Лондонское научное королевское общество. Впоследствии они были обобщены им в книге «Тайны природы, открытые Антонием Левенгуком».

Открытие А. Левенгука привлекло к себе внимание других натуралистов и послужило началом морфологического периода в истории микробиологии. Этот период, продолжавшийся почти два столетия, оказался малоплодотворным, поскольку роль микроорганизмов в природе, жизни животных и человека осталась неизвестной.

Изучение биохимической деятельности микроорганизмов, их роли в природе и жизни человека положило начало бурному развитию общей, а затем и медицинской микробиологии, что неразрывно связано с работами выдающегося французского ученого Луи Пастера (1822—1895).

Гениальные открытия Пастера составили целую эпоху в развитии естествознания и привели к коренным революционным изменениям в биологии и медицине. Об основных работах Л. Пастера можно судить по надписи, сделанной на мемориальной доске, установленной в доме, где помещалась его лаборатория в Высшей нормальной школе в Париже.



Л. Пастер

«Здесь была лаборатория Пастера:

1857 г. Брожения

1860 г. Самопроизвольное зарождение

1865 г. Болезни вина и пива

1868 г. Болезни шелковичных червей

1881 г. Зараза и вакцина

1885 г. Предохранение от бешенства»

В своих первых работах Пастер, будучи химиком по образованию, показал, что оптически недеятельный раствор виннокаменной кислоты при внесении в него плесневого гриба начинает вращать плоскость поляризации влево вследствие разрушения этим микробом правовращающего изомера. Из этих наблюдений он делает вывод, что микроорганизмы способны изменять среду, в которой живут, и вызывать разнообразные химические превращения. Дальнейшие свои исследования Пастер посвящает выяснению роли микробов в процессах брожения. Им было установлено, что различные виды брожения (маслянокислое, спиртовое и др.) вызываются строго определенными микроорганизмами, отличающимися друг от друга по своим морфологическим и физиологическим свойствам.

На основании этих исследований Пастер делает заключение, что брожение не является чисто химическим процессом, как это утверждали Ю. Либих и другие химики, а неразрывно связано с жизнедеятельностью микробов.

При изучении брожения Пастер открыл явление анаэробиоза, заключающееся в способности некоторых микроорганизмов развиваться без доступа кислорода. Познание биологической сущности процессов брожения имело огромное значение, так как открывало путь к рациональному управлению и регулированию бродильных процессов. Эти исследования позволили Пастеру выяснить роль микробов в круговороте веществ в природе, в частности в процессах гниения.

Проблема возникновения жизни на Земле волновала умы ученых на протяжении всей истории естествознания. С помощью хорошо продуманных, тщательно проверенных и по существу очень простых опытов Пастер убедительно опроверг утверждение о самопроизвольном за-

рождении. Разработанные им методы стерилизации оказали огромное влияние на развитие всей медицины и особенно хирургии.

На основании исследований Пастера английским хирургом Дж. Листером был предложен антисептический метод, развитый позднее рядом исследователей в асептический метод. Последний произвел подлинную революцию в хирургии, так как появилась реальная возможность избежать гнойных послеоперационных осложнений.

Для стерилизации различных продуктов брожения (пиво, вино), а в дальнейшем и молока Пастер предложил мягкий метод стерилизации, названный позже пастеризацией. Он заключается в кратковременном прогревании указанных продуктов при различных температурных режимах.

Следующим этапом научной деятельности Пастера явилось изучение причин болезни шелковичных червей. Эта болезнь наносила огромный ущерб производству шелка во Франции. Оказалось, что и в данном заболевании виновны особые микроорганизмы. Для борьбы с ними Пастер предложил простой и эффективный метод: всех больных червей (гусениц) — производителей шелка уничтожали и заменяли здоровыми бабочками.

Непревзойденный мастер эксперимента, обладающий даром научного предвидения, Пастер приступил к изучению бактерий, выделенных при сибирской язве еще в 1850 г., и путем экспериментального заражения животных доказал, что они являются возбудителями данного заболевания.

Обнаружение стафилококков у больных фурункулезом и остеомиелитом позволило Пастеру сделать смелое для того времени заключение, что один и тот же микроб является возбудителем обоих заболеваний, различных по своему клиническому течению. Исследуя выделения и кровь рожениц, больных так называемой родильной горячкой, Пастер выделил стрептококки, оказавшиеся возбудителями данного заболевания.

Сообщение Пастера о природе этих болезней было встречено врачами того времени с недоверием. Многие из них считали, что подобные исследования являются фантазией химика, а микробов, вызывающих болезни, не существует в природе. Однако идея о микробной природе инфекционных болезней все же начала завоевывать всеобщее признание и в дальнейшем стала основой для выработки лечебных и профилактических мероприятий. Пастера всегда привлекала мысль об изыскании средств против инфекционных болезней. Началом претворения в жизнь этой идеи послужили исследования возбудителя тяжелой болезни птиц — куриной холеры, приносящей большой вред птицеводству. На основании своих опытов Пастер пришел к заключению, что старые культуры возбудителя утрачивают способность вызывать заболевания у кур. В то же время они создают иммунитет к повторному заражению свежими культурами этих бактерий, которые вызывают смертельную инфекцию у неиммунизированных птиц.

Идея предохранения людей от заразных болезней не была новой. За много лет до работ Пастера английский врач Э. Дженнер (1749—1823) разработал метод предохранительных прививок против оспы. Заражая

людей коровьей оспой, Дженнер по существу разрешил проблему борьбы с оспой человека. Однако сущность этого метода была разгадана Пастером более чем через 100 лет.

Л. Пастер со своими учениками разработал стройную теорию ослабления (аттенуации) заразных свойств микробов и принципы применения ослабленных микробов для профилактики инфекционных болезней. В честь первооткрывателя предохранительных прививок Дженнера Пастер назвал ослабленные культуры микробов **вакцинами** (от лат. vacca — корова, от которой был получен материал для прививок против оспы человека).

Далее Пастер приступил к получению вакцины против сибирской язвы. В результате культивирования сибиреязвенных бацилл при температуре 42,5°С был получен вакцинный штамм, обладающий низкой вирулентностью.

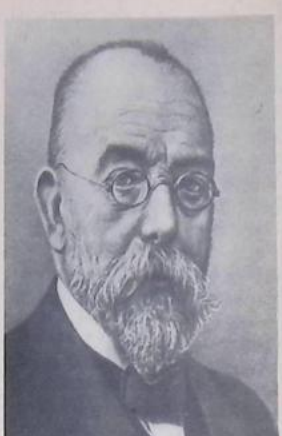
Вершина деятельности Пастера — исследования по борьбе с бешенством. При разработке методов получения вакцины против бешенства возникли значительные трудности. Многочисленные попытки выделить возбудителя бешенства на искусственной среде или хотя бы увидеть его под микроскопом оказались безрезультатными. Поэтому в качестве материала для приготовления вакцины был взял мозг кроликов, зараженных суспензией мозга собаки, погибшей от бешенства. Путем многократных пассажей через мозг кролика был получен вирус со стабильными свойствами (virus fixe), который явился исходным материалом для изготовления антирабических (rabies — бешенство) вакцин. Опыты предохранения собак от бешенства с помощью таких вакцин дали хороший результат. Предстояло испытать вакцину на человеке. Л. Пастер долго не соглашался сделать этот в высшей степени трудный и рискованный шаг, который в случае неудачи мог перечеркнуть все полезное, достигнутое великим ученым. Все же Пастер решился вакцинировать ребенка, сильно искусанного бешеной собакой, и тем спас его от неизбежной смерти.

Успех Пастера стал сенсацией. В Париж из разных стран начали прибывать люди, искусанные бешеными животными. Одной из первых стран, где было налажено производство антирабической вакцины по методу Пастера и ее применение для предупреждения бешенства, была Россия. В июне 1886 г. И. И. Мечников и Н. Ф. Гамалея организовали в Одессе Пастеровскую станцию.

Идеи Пастера, выдающиеся теоретические и практические результаты его исследований приобрели всеобщее признание и захватили умы многих передовых врачей того времени. Основное внимание уделялось изучению возбудителей заразных болезней, разработке средств и методов их лечения и профилактики.

Благодарное человечество высоко чтит память Луи Пастера. На средства, собранные по международной подписке в 1888 г., в Париже был открыт Пастеровский институт, являющийся до настоящего времени крупнейшим центром микробиологических исследований. Имя Пастера присвоено многим научно-исследовательским институтам в различных странах мира и в нашей стране.

Бурный прогресс микробиологии и особенно ее основного раздела — медицинской микробиологии — в конце XIX столетия неразрывно связан с работами немецкого ученого Роберта Коха (1843—1910). Кох



Р. Кох

начал свои исследования в тот пер
од, когда роль микробов в этиол
гии инфекционных болезней е
подвергалась серьезным сомне
ям. При решении вопросов о ро
микробов в этиологии инфекцио
ных заболеваний Кох исходил из о
ределенных положений, которы
должен отвечать микроб, признава
емый возбудителем болезни. Су
этих требований, известных под на
званием «триада Генле — Коха»
заключается в следующем: 1) ми
кроб, предполагаемый в качест
возбудителя болезни, всегда до
лжен обнаруживаться только пр
данном заболевании, не выделяться
при других болезнях и от здоровы
людей; 2) данный микроб должен
быть выделен в чистой культуре;
3) чистая культура этого микроб
должна вызывать у эксперимен
нтальных животных заболевание
клинической и патологоанатомиче
ской картинами, свойственными за
болеванию человека.

Практика показала, что все три пункта имеют относительное значение, поскольку далеко не всегда удается выделить возбудителя болезни в чистой культуре и вызвать у животных заболевание свойственное человеку. Оказалось, что патогенные микробы могут быть найдены у здоровых людей, особенно после перенесенного заболевания. Тем не менее на ранних этапах развития и формирования микробиологии, когда из организма больных выделяли многих микробов, не имеющих отношения к данной болезни, эта триада имела важное значение для установления истинного возбудителя заболевания. Исходя из свой концепции, Кох доказал, что обнаруженный животных, больных сибирской язвой, микроб в полной мере отвечает требованиям триады и является истинным возбудителем данного заболевания. В 1876 г. ученый опубликовал свой труд о сибирской язве который, по выражению И. И. Мечникова, является «высшим образ цом научного творчества».

Изучая этиологию сибирской язвы, Кох провел основополагающи исследования по разработке многих методов изучения микробов. Ем принадлежит приоритет введения в микробиологическую практик метода выделения чистых культур на твердых питательных средах который сыграл важнейшую роль в развитии микробиологии и широк применяется в настоящее время.

Р. Кох впервые использовал анилиновые красители для окраск микробов и применил при микроскопировании иммерсионную систему микрофотографирование.

Исследования Коха не ограничились разработкой новых методов

Его внимание привлекало широко распространенное в то время тяжелое заболевание человека — туберкулез. В марте 1882 г. в Берлинском физиологическом обществе Кох сообщил об открытии им возбудителя туберкулеза и продемонстрировал его под микроскопом. В честь этого выдающегося исследователя возбудитель туберкулеза был назван палочкой Коха (современное название — Mycobacterium tuberculosis). Р. Коху принадлежит открытие возбудителя холеры — вибриона Коха — во время вспышки холеры в Египте в 1883 г.

Разработанные методы выделения и выращивания микробов в лабораторных условиях вскоре дали возможность ученикам Коха открыть ряд новых возбудителей инфекционных заболеваний. В 80-х годах XIX века Э. Клебс и Ф. Леффлер выделили возбудителя дифтерии, К. Эберт, Г. Гаффки — возбудителя брюшного тифа, А. Николайер и С. Китазато — возбудителя столбняка, А. Вексельбаум — возбудителя менингита, а Т. Эшерих — кишечную палочку.

В 90-е годы были открыты возбудители дизентерии, чумы, ботулизма, паратифозных заболеваний, бруцеллеза. В первое десятилетие XX столетия были выделены следующие возбудители инфекционных заболеваний: спирохеты возвратного тифа и сифилиса, холерный вибрион Эль-Тор, палочка коклюша, трипаносомы сонной болезни, токсоплазмы, риккетсии сыпного тифа. Позднее были описаны микоплазмы, в 1933 г. открыты хламидии орнитоза.

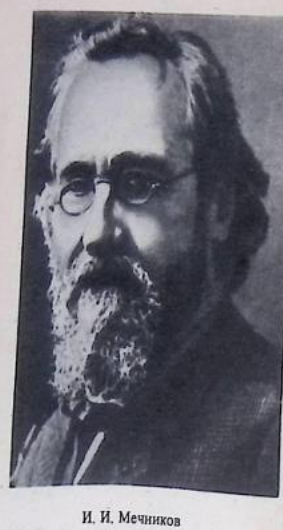
Таким образом, после классических работ Л. Пастера и Р. Коха понадобилось всего несколько десятилетий для открытия всех основных возбудителей бактериальных, риккетсиозных инфекций, ряда патогенных хламидий, простейших и микоплазм. Это были поистине грандиозные достижения молодой, бурно развивающейся науки.

Велико значение отечественных ученых в развитии микробиологии. В дореволюционной России условия для развития науки вообще и микробиологии в частности были трудными. Однако благодаря энтузиазму, трудолюбию, любви к науке и своей родине отечественные ученые внесли большой вклад в развитие многих разделов микробиологии, стали основоположниками новых направлений.

Одним из первых «охотников за микробами» в Европе и России был русский врач Данило Самойлович. Во время эпидемии чумы в Москве в 1771 г. он пытался найти возбудителя этого заболевания. Д. Самойлович обладал качествами бесстрашного исследователя, готового ради науки пожертвовать своей жизнью. Чтобы доказать возможность предохранения людей от чумы с помощью прививок, он заразил себя гноем больных чумой. Умер Самойлович во время эпидемии чумы в Таганроге.

На ранних этапах развития микробиологии определенное значение имели работы Л. С. Ценковского, который в 1855 г. опубликовал классический труд «О низших водорослях и инфузориях». Л. С. Ценковский на основе принципа аттенуации микробов, разработанного Л. Пастером, получил свой вариант вакцинного штамма бацилл сибирской язвы.

И. И. Мечников (1845—1916) — один из основоположников иммунологии. Его научная и общественная деятельность сыграла большую роль в развитии микробиологии в России. Дискриминация, которой



И. И. Мечников

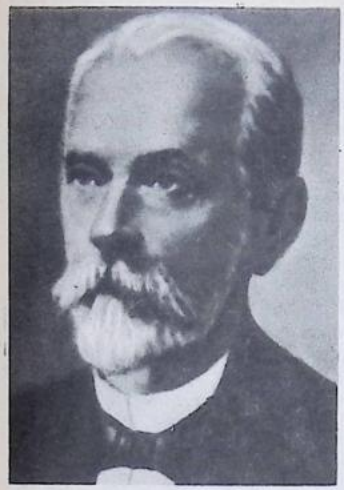
подвергался И. И. Мечников со стороны царского правительства, вынудила его эмигрировать в Париж, где он в течение 28 лет (1888—1916) работал в Пастеровском институте. И. И. Мечников никогда не порывал связи с родиной. Совместно с Н. Ф. Гамалеей основал в 1886 г. первую в России бактериологическую станцию (в Одессе), неоднократно приезжал в Россию, оказывая большую помощь в работе русским микробиологам.

В 1892 г. И. И. Мечников опубликовал свои лекции «О сравнительной патологии воспаления», а в 1901 г. — классическую монографию «Невосприимчивость в инфекционных болезнях». В этих работах он изложил свои исследования о воспалении, защитных свойствах организма и фагоцитарную теорию иммунитета.

Исследования И. И. Мечникова не ограничивались разработкой фагоцитарной теории. Со свойственной его кипучей натуре работоспособностью он изучил патогенез холеры и биологию холероподобных вибрионов, показал возможность заражения шимпанзе сифилисом, к которому невосприимчивы другие животные. Настойчиво и упорно работал И. И. Мечников над изысканием средств борьбы со старостью, полагая, что старость является хронически развивающейся болезнью, которая возникает в результате жизнедеятельности гнилостных бактерий, вырабатывающих ядовитые продукты в кишечнике.

И. И. Мечников явился основателем самой первой в России одесской школы микробиологов. После его отъезда за границу руководящая роль в этой школе перешла к Н. Ф. Гамалее. Учениками И. И. Мечникова были всемирно известные микробиологи Ж. Борде, М. Вайнберг, Л. А. Тарасевич, П. В. Циклинская и др. В память об исследовательские институты и лаборатории в нашей стране и за рубежом носят его имя.

Важнейшая заслуга в становлении и развитии общей микробиологии принадлежит С. Н. Виноградскому (1858—1953), который в течение трех десятилетий проводил свои исследования в Институте экспериментальной медицины в Петербурге. Он разработал и внедрил в практику метод элективных культур, с помощью которого была установлена роль микробов в круговороте азота, углерода, фосфора, серы, железа. Труды С. Н. Виноградского явились основой для создания современной микробиологии почвы. Он воспитал большую



Д. И. Ивановский



Н. Ф. Гамалея

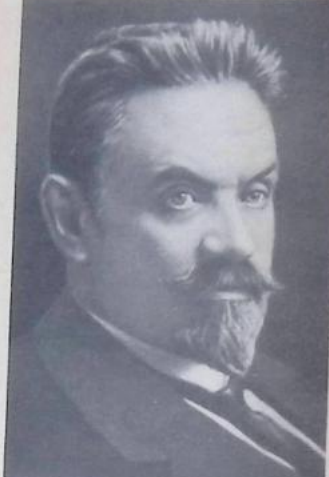
плеяду выдающихся учеников, среди которых прежде всего следует отметить В. Л. Омелянского (1867—1928), работавшего в области общей и технической микробиологии, открывшего возбудителя брожения целлюлозы. Написанное им руководство «Основы микробиологии» (1909) в течение нескольких десятилетий было настольной книгой отечественных микробиологов.

Важнейшим событием в истории микробиологии и естествознания было открытие Д. И. Ивановским в 1892 г. вирусов.

Формированию и общему развитию медицинской микробиологии в нашей стране способствовали замечательные исследования Н. Ф. Гамалеи (1859—1949). Ему принадлежат труды по изучению бешенства, холеры, оспы, туберкулеза. Он открыл вибрион и назвал его в честь И. И. Мечникова вибрионом Мечникова. Н. Ф. Гамалея уделял большое внимание вопросам иммунологии и эпидемиологии инфекционных болезней. В первые годы Советской власти и в период гражданской войны в России он организовал массовое производство оспенного детрита и разработал оригинальный метод получения оспенной вакцины. Н. Ф. Гамалея впервые высказал идею о целесообразности выделения из бактерий наиболее полноценных в иммуногенном отношении субстанций для приготовления из них вакцин.

В память о заслугах Н. Ф. Гамалеи перед отечественной наукой его имя присвоено ряду микробиологических институтов и лабораторий, среди них крупнейшему в нашей стране и широко известному за рубежом Институту эпидемиологии и микробиологии АМН СССР и кафедре микробиологии II ММИ им. Н. И. Пирогова.

Библиотека Сам СХИ ИНВ.



Л. А. Тарасевич

В развитии медицинской микр биологии важное значение имел исследования Г. Н. Габричевско (1860—1907) — основоположника московской школы микробиолого Он разработал стрептококковую теорию этиологии скарлатины предложил метод получения про тивоскарлатинозных вакцин и сы воротки. Г. Н. Габричевский бы не только талантливым исследова телем, но и блестящим организато ром; ему принадлежит заслуга орга низации производства вакцин и сывороток в нашей стране. Получив новый препарат, он нередко испы тывал его безвредность на себе и лишь после этого настойчиво внедрял в практику.

К славной плеяде выдающихся отечественных ученых относится Д. К. Заболотный (1866—1929), первые исследования которого были начаты в Одессе под руковод ством И. И. Мечникова. Еще на студенческой скамье Д. К. Заболотный вместе с И. Г. Савченко, приня предварительно внутрь противохолерную вакцину, выпил живую вирулентную культуру холерного микроба. Тем самым они обосновали возможность применения предохранительных прививок против холеры убитыми вибрионами, вводимыми через рот. В 1898 г. Д. К. Забо лотный избирается заведующим первой в России самостоятельной кафедрой бактериологии в Женском медицинском институте (ныне I Ленинградский медицинский институт), которой руководил в течени 30 лет. Д. К. Заболотный широко известен работами по изучению чумы, которые проводил вместе со своими сотрудниками и студентами во время эпидемий чумы в Индии, Монголии, на Ближнем Востоке, в Маньчжурии. Итоги этой работы подведены в книге «Легочная чума в Маньчжурии в 1910—1911 гг.» (1915). В 1910 г. он был организатором борьбы с эпидемией холеры в Петербурге.

Д. К. Заболотный является основоположником отечественной эпидемиологии. Он был организатором первой в СССР кафедры эпидемиологии в Военно-медицинской академии.

Большая заслуга в развитии иммунологии принадлежит Л. А. Тарасевичу (1868—1927), который занимался изучением иммунитета, разработкой методов вакцинации против кишечных заболеваний и туберкулеза. Л. А. Тарасевич был выдающимся микробиологом и активным общественным деятелем. Он создал институт по контролю вакцин и сывороток, который в настоящее время носит его имя.

Первой женщиной, получившей звание профессора микробиологии, была П. В. Циклинская (1859—1932). Ее работы посвящены изучению



Л. А. Зильбер



З. В. Ермольева

значения нормальной микрофлоры организма человека. П. В. Циклинская была организатором и заведующей кафедрой микробиологии на Высших женских курсах в Москве.

Многие талантливые микробиологи, начав свою деятельность еще до Октябрьской революции, наиболее плодотворно работали и приумножали славу отечественной медицинской микробиологии в советский период. Развитие иммунологии в СССР тесно связано с выдающимися исследованиями В. А. Барыкина и И. Л. Кричевского, а в 50—70-х годах — П. Ф. Здродовского. П. Ф. Здродовский является автором классических трудов по бруцеллезу и риккетсиозам.

Блистательный путь научной деятельности прошел Л. А. Зильбер (1894—1966) — микробиолог, иммунолог, вирусолог. Ему принадлежит заслуга открытия возбудителя весенне-летнего энцефалита. В течение длительного времени Л. А. Зильбер успешно занимался изучением этиологии и иммунологии злокачественных опухолей. Л. А. Зильбер — автор вирусогенетической теории происхождения злокачественных опухолей, получившей в настоящее время экспериментальное подтверждение.

Существенный вклад в развитие отечественной микробиологии внесла З. В. Ермольева (1898—1974). Ее исследования посвящены изучению возбудителя холеры, диагностики, эпидемиологии и профилактики данного заболевания. В годы Великой Отечественной войны она получила впервые в СССР пенициллин, принимала участие в организации его производства.

Из краткого и неполного обзора истории отечественной микробиологии можно с большим удовлетворением отметить участие отече-

ственных микробиологов в разработке важнейших проблем микробиологии, иммунологии, вирусологии. Вероятно, нет ни одной области микробиологической науки, которая не была бы отмечена теми или иными крупными достижениями отечественных ученых, а во многих разделах этой науки им принадлежит ведущая роль. Таких общепризнанных успехов они добились в результате беспредельной преданности науке, служения интересам народа, исключительного трудолюбия, гуманности, скромности. Ради познания научной истины, во имя и на благо человечества отечественные микробиологи с риском для собственной жизни работали в опасных эпидемических условиях. В целях эксперимента они заражали себя возбудителями разных инфекций.

Героические опыты самозаражения были проведены Г. Н. Минхом, который ввел себе кровь больного возвратным тифом, О. О. Мочутковским, привившим себе кровь сыпнотифозного больного. Это дало возможность установить, что неизвестные в то время возбудители сыпного и возвратного тифов находятся в крови. Эксперименты Г. Н. Минха и О. О. Мочутковского закончились благополучно — они оба выздоровели после тяжело перенесенного заболевания. Иногда подобные эксперименты заканчивались трагически. Так, при изучении возбудителя чумы и изыскании средств борьбы с ней во время эпидемий заразились и умерли И. А. Деминский, М. А. Лебедева, В. И. Турчинович-Выжнекевич, И. В. Мамонтов, М. Ф. Шрейбер, Л. В. Подлевский, А. Л. Берлин и др.

Важнейшая заслуга отечественных исследователей состояла не только в научных изысканиях, но и в той обширной практической работе, которую они проводили непосредственно в разгар эпидемий, в опасных очагах инфекций, рискуя своей жизнью.

Современный период в развитии медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии тесно связан с научно-технической революцией в естествознании.

В основе дальнейшего развития этих дисциплин, несомненно, лежат грандиозные успехи молекулярной микробиологии и генетики. Это установление с помощью бактериальной и вирусной моделей роли ДНК как материального субстрата наследственности, расшифровка генетического кода и системы регуляции синтеза белка у прокариотов, выяснение молекулярных механизмов мутагенеза и т. д. Трудно переоценить значение каждого из этих открытий в развитии современной биологии, медицины и всего естествознания в целом, а также то влияние, которое они оказали на общую и медицинскую микробиологию и иммунологию. В области медицинской микробиологии они раскрыли новые перспективы в изучении молекулярно-генетических основ патогенности, структур и химических субстратов, определяющих патогенные признаки микробной клетки.

В СССР изучение молекулярной генетики бактерий и фагов началось в конце 50-х — начале 60-х годов в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР под руководством В. Д. Тимакова, а затем и в других институтах. Все возрастающее значение приобретают санитарно-микробиологические исследования обсемененности окружающей среды патогенными и другими микроорганизмами, особенно теми из них, которые могут явиться источником инфекционных заболеваний и эпидемий.

Научные исследования по различным проблемам медицинской микробиологии проводятся в многочисленных научно-исследовательских институтах в системе АМН СССР, Министерства здравоохранения СССР и союзных республик, а также на многих кафедрах микробиологии в медицинских институтах.

СИСТЕМАТИКА И НОМЕНКЛАТУРА МИКРООРГАНИЗМОВ

Принципы классификации и систематики различных организмов рассматриваются в курсе общей биологии. Основной задачей классификации и систематики является распределение всех микроорганизмов, обладающих определенной степенью однородности, по группам, которые называются таксонами, а также установление родственных связей между ними.

Основная таксономическая единица — вид, который следует рассматривать как конкретную форму существования органического мира и основное понятие систематики. В микробиологии понятие «вид» можно определить как совокупность микроорганизмов, имеющих единые происхождение и генотип, сходных по своим биологическим признакам и обладающих наследственно закрепленной способностью вызывать в стандартных условиях качественно определенные процессы.

Сравнительно однородные виды объединяют в роды, роды — в семейства и далее в порядки и классы. В некоторых случаях используют промежуточные таксономические группы, такие, как триба и др.

Важным критерием определения понятия «вид» является однородность особей. Для микроорганизмов строгая однородность признаков не является характерной, поскольку их морфологические свойства могут изменяться в зависимости от условий окружающей среды в течение короткого времени.

Все существующие системы классификации прокариотов построены в виде описательных определительных таблиц и предназначены для практических целей установления принадлежности данного микроорганизма к определенному таксону. Для этого изучают строго определенные признаки выделенного микроба: морфологию и структуру клетки, способность окрашиваться анилиновыми красителями, физиологические и биохимические свойства (тип дыхания, культуральные особенности, ферментативную активность и др.). По совокупности перечисленных признаков проводят идентификацию исследуемого микроорганизма путем сопоставления (отождествления) его свойств со свойствами того или иного таксона, описанного в таблицах. Для установления генетических связей между микроорганизмами предпринимаются попытки использовать такие критерии, которые могут непосредственно характеризовать микробный генотип, главным образом первичную структуру ДНК. Советскими биохимиками П. М. Белозерским и А. С. Спириным было предложено определение коэффициента специфичности ДНК, т. е. соотношения $\frac{А+Т}{Г+Ц}$, которое у бактерий составляет 0,35—2,7. Впоследствии вместо коэффициента стали определять процент пар ГЦ в ДНК нуклеоида изучаемого микроба.

Более тонким методом является установление гомологии ДНК путем гибридизации двух исследуемых молекул, выделенных от разных микроорганизмов. Так, например, высокая степень связывания молекул ДНК (80—90% и более) свидетельствует о гомологии первичной структуры и близком генетическом родстве. Низкая степень гомологии (50%) указывает на отдаленные связи между ними.

В классификации и систематике микроорганизмов используется также нумерическая систематика, в основу которой положены следующие положения: 1) равноценность изучаемых признаков; 2) доведение их числа до максимальной величины; 3) выделение каждого таксона по числу совпадающих признаков. Такой подход более объективен, однако его использование затрудняется тем, что необходимы многочисленные математические расчеты с помощью ЭВМ.

Широкое международное признание получил «Определитель бактерий». Д. Берги (Bergey D. Manual of Determinative Bacteriology), выдержавший восемь изданий. Этот «Определитель» периодически выпускается Американским обществом бактериологов, причем с 1923 г. он выходил под редакцией Д. Берги. После смерти Д. Берги было выпущено несколько изданий при участии многочисленного коллектива авторов из различных стран мира.

В последнем, восьмом, издании (1974) все прокариотические микроорганизмы объединены в царство Procaryotae, состоящее из двух отделов: отдел I — цианобактерии (Cyanobacteria), отдел II — бактерии (Bacteria).

К I отделу относятся непатогенные микроорганизмы, обитающие во внешней среде. Их медицинская микробиология не изучает. Ко II отделу отнесены различные микробы, обитающие как во внешней среде, так и в организме человека и животных; среди них патогенные микробы, которые представляют непосредственный интерес для медицинской микробиологии.

Отдел Bacteria состоит из 19 групп. Подробно описаны все известные таксономические группы бактерий, спирохет, актиномицетов, риккетсий, хламидий и микоплазм.

Группы 1—4 включают фототрофные бактерии, скользящие бактерии, бактерии, образующие слизистую оболочку, почкующиеся и(или) стебельковые бактерии соответственно. Представители этих групп непатогенны для человека.

Группа 5 — спирохеты. Представляют собой тонкие спиралевидные грамотрицательные микроорганизмы. Объединены в сем. Spirochaetaceae порядка Spirochaetales. Эта группа включает непатогенные свободноподвижущиеся формы, а также патогенные для человека виды, входящие в роды Treponema, Borrelia и Leptospira.

Группа 6 — спиралевидные и изогнутые бактерии, объединенные в сем. Spirillaceae. Патогенные для человека представители входят в роды Spirillum и Campylobacter. Остальные — свободноживущие сапрофиты. В это же семейство включен род Bdellovibrio, представители которого обладают способностью к паразитированию в клетках других бактерий.

Группа 7 — грамотрицательные аэробные палочки и кокки. Представители сем. Pseudomonadaceae рода Pseudomonas патогенны для человека.

Группа 8 — грамотрицательные факультативно анаэробные палочки. Объединены в два семейства — Enterobacteriaceae и Vibrionaceae, многие представители которых патогенны для человека.

Группа 9 — грамотрицательные анаэробные бактерии. Объединены в сем. Bacteroidaceae. Представители этого семейства находятся в основном в кишечнике человека и животных. Способны в определенных условиях вызывать воспалительные процессы.

Группа 10 — грамотрицательные кокки и коккобациллы. Объединены в сем.

Neisseriaceae. Наибольшее значение для патологии человека имеют представители рода Neisseria.

Группа 11 — грамотрицательные анаэробные кокки. Объединены в сем. Veillonellaceae. Обитают в пищеварительном тракте, ротовой полости и дыхательных путях человека и животных.

Группа 12 — грамотрицательные и хемолитотрофные бактерии. Обитают в почве, морской и пресной воде. Непатогенны для человека.

Группа 13 — метанобразующие бактерии. Обитают в болотах, очистных сооружениях. Непатогенны для человека.

Группа 14 — грамположительные кокки. Объединены в три семейства: Micrococcaceae, Streptococcaceae, Peptococcaceae. Многие из них патогенны для человека.

Группа 15 — палочки и кокки, образующие эндоспоры. Объединены в сем. Bacillaceae, состоящее из 5 родов. Большинство из них сапрофиты, обитающие в почве. Представители родов Bacillus и Clostridium патогенны для человека.

Группа 16 — грамположительные, не образующие спор палочки. Объединены в сем. Lactobacillaceae, состоящее из рода Lactobacillus, широко распространенного в природе. Обитают также в кишечнике человека и животных.

Группа 17 — актиномицеты и родственные организмы. В группу входят коринеформные бактерии, среди которых возбудитель дифтерии человека Corynebacterium diphtheriae. Другие представители этой группы объединены в порядок Actinomycetales, состоящий из 8 семейств. Некоторые представители семейств Actinomycetaceae и Nocardiaceae патогенны для человека. В сем. Mycobacteriaceae, состоящее из одного рода Mycobacterium, входит возбудитель туберкулеза человека.

Группа 18 — риккетсии и хламидии. Объединены соответственно в порядки Rickettsiales и Chlamydiales. Порядок Rickettsiales состоит из трех семейств. Сем. Rickettsiaceae включает патогенных для человека представителей, вызывающих риккетсиозы. Порядок Chlamydiales состоит из сем. Chlamydiaceae, в который входят патогенные для человека виды.

Группы 19 — микоплазмы. Объединены в класс Mollicutes. Обитают в почве, сточных водах. Класс включает порядок Mycoplasmatales, который состоит из двух семейств: Mycoplasmataceae и Acholeplasmataceae. Представители сем. Mycoplasmataceae патогенны для человека и животных.

Для обозначения микроорганизмов применяется биноминальная номенклатура, предложенная еще в XVIII веке К. Линнеем. Согласно данной номенклатуре, первое слово означает род. Оно пишется с прописной буквы и является производным от какого-либо термина, характеризующего морфологический признак, или от фамилии автора, открывшего или изучившего данный микроорганизм. Второе слово обозначает вид. Оно пишется со строчной буквы и является производным существительного, определяющего источник происхождения микроба, название вызываемого им заболевания, фамилию автора или другие отличительные признаки. Например, Bacillus anthracis означает, что данный микроб относится к роду Bacillus — спорообразующих бактерий и является возбудителем сибирской язвы (anthrax — сибирская язва). Один из возбудителей дизентерии называется Shigella dysenteriae. Название рода дано в честь японского микробиолога К. Шига, наименование вида обозначает заболевание — дизентерию.

С 1 января 1980 г. введен новый Международный кодекс номенклатуры бактерий. Для прокариотов рекомендованы следующие таксономические категории: вид (Species) — основная номенклатурная единица, род (Genus), семейство (Familia), порядок (Ordo), класс (Classis). Вид может быть подразделен на подвиды или варианты. Биовары (син.: биотип) различаются по биологическим свойствам, серовары (син.: серотип) — по антигенной структуре, фаговары (син.: фаготип) — по чувствительности к фагам.

Введение суффикса «вар» (вариант) рекомендовано во избежание возможных недоразумений; ранее применявшийся термин «тип» использован для обозначения номенклатурного типа.

В микробиологии широко применяются термины «штамм» и «клон». Штамм — более узкое понятие, чем вид. Штаммами называют различные микробные культуры одного и того же вида, выделенные из различных источников или даже из одного и того же источника, но в разное время. Например, если возбудитель болезни выделен из воды, говорят о водном штамме, если из испражнений, его обозначают как фекальный штамм и т. д. Вирус гриппа, выделенный в Гонконге, получил название «штамм Гонконг», а в Сингапуре — «штамм Сингапур». Часто штаммы обозначают протокольными номерами. Штаммы одного вида могут быть совершенно идентичными или различаться по отдельным признакам, например по устойчивости к какому-либо антибиотику, ферментации какого-либо сахара и т. д. Однако свойства различных штаммов не выходят за пределы вида.

Термином «клон» обозначают культуру микроорганизмов, полученную из одной клетки. Популяция микробов, состоящая из особей одного вида, называется чистой культурой.

МОРФОЛОГИЯ, УЛЬТРАСТРУКТУРА И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Микроорганизмы на основании глубоких различий в строении клеток разделяются на эукариоты и прокариоты. Более сложный эукариотический тип организации клеток характерен для грибов и простейших. К этому же типу принадлежат клетки животных и растений. Менее сложно организованный прокариотический тип характерен для клеток всех других микроорганизмов, составляющих царство Procaryotae.

Обязательными компонентами любой клетки являются цитоплазма и клеточная мембрана. В отличие от эукариотов, у которых широко развита сеть внутриклеточных мембран, образующих эндоплазматическую сеть и служащих для обособления клеточных органелл от цитоплазмы, клетки прокариотов имеют только одну внутреннюю полость, ограниченную цитоплазматической мембраной. Один из основных признаков, по которому можно дифференцировать два типа клеток, — это строение ядра. Ядерная структура прокариотов, названная нуклеоидом, не имеет ядерной мембраны, состоит из макромолекулы ДНК, связанной с белками, среди которых отсутствуют гистоны. Ядро содержит гаплоидный набор генов. Клетки эукариотов, за небольшим исключением, диплоидны.

В клетках прокариотов отсутствуют митохондрии, хлоропласты, пластинчатый комплекс (комплекс Гольджи); ферменты окислительного фосфорилирования связаны с цитоплазматической мембраной и ее производными образованиями, названными мезосомами. Для прокариотов характерно наличие рибосом с константой седиментации 70S, тогда как рибосомы клеток эукариотов имеют константу седиментации 80S; исключением являются только рибосомы митохондрий, обладающие 70S рибосомами.

В курсе медицинской микробиологии изучаются представители прокариотов, объединенные в отдел Bacteria. К ним относятся собственно бактерии, актиномицеты, спирохеты, риккетсии, хламидии и микоплазмы. Все они имеют общую организацию клеток, характерную для прокариотов, но в то же время каждой группе свойственны как морфологические, так и физиологические особенности.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КЛЕТОК ПРОКАРИОТОВ

В состав любой клетки, в том числе и клетки прокариотов, входят два типа нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), белки, липиды, углеводы, минеральные вещества и вода.

Вода. В количественном отношении вода — самый значительный компонент клеток микроорганизмов, она составляет 75—85%. Количественное содержание воды зависит от вида микроорганизма, условий роста и физиологического состояния клетки. Вода в клетках находится как в свободном состоянии, так и связанном с биополимерами, а часть — в виде ионной фракции.

Вода играет существенную физиологическую роль: она необходима для растворения многих химических соединений клетки и осуществления реакций промежуточного метаболизма.

Химические элементы и минеральные вещества. Основными химическими элементами, характерными для живых организмов, являются углерод, азот, водород и кислород. В состав микробных клеток входят также фосфор, калий, натрий, сера, магний, кальций, хлор и железо. Остальные элементы содержатся в очень малых количествах и называются микроэлементами. К ним относятся марганец, цинк, молибден, бор, хром, кобальт и многие другие.

Соотношение отдельных химических элементов может колебаться в довольно значительных пределах в зависимости от систематического положения микроорганизма, условий роста и ряда других причин.

Количество минеральных веществ в микробной клетке в среднем составляет 2—14% от ее сухой массы. Минеральные вещества являются активаторами и ингибиторами ферментных систем.

Биополимеры. Основные химические элементы входят в состав биополимеров, присущих всем живым организмам: нуклеиновых кислот, простых и сложных белков, липидов, полисахаридов. Характерным только для клеток прокариотов является биополимер, составляющий основу их клеточной стенки. По химической структуре это гликопептид, или пептидогликан.

Нуклеиновые кислоты. В клетках прокариотов содержится в среднем 10% РНК и 3—4% ДНК в расчете на сухую массу клетки. Структура и функции нуклеиновых кислот прокариотов не отличаются от таковых эукариотов.

Белки. Важнейшее значение в структуре и функции клеток прокариотов принадлежит белкам, на долю которых приходится 50—75% от сухой массы. В состав клеток прокариотов входят как простые, так и сложные белки. Значительную часть белков микроорганизмов составляют ферменты, играющие существенную роль в проявлении жизнедеятельности прокариотов. К биологически активным белкам принадлежат белки, участвующие в транспорте питательных веществ, а также многие токсины. Часть белков клетки составляют

белки, выполняющие структурную функцию. Это белки цитоплазматической мембраны, клеточной стенки и других компонентов клетки.

Липиды. В состав липидов прокариотов входят жирные кислоты, нейтральные жиры, фосфолипиды, гликолипиды, воска, а также липиды, содержащие изопреновые единицы (каротиноиды, бактопренол). Микоплазмы в отличие от всех других прокариотов содержат холестерин. У многих прокариотов наряду с обычными имеются специфические для них жирные кислоты с разветвленной цепью или с циклической группировкой. Это такие жирные кислоты, как туберкулостеариновая и миколовая, характерные для микобактерий, лактобацилловая, обнаруженная у некоторых лактобацилл, и др. Для прокариотов характерно высокое содержание свободных жирных кислот.

Бóльшая часть липидов входит в состав мембраны клетки и клеточной стенки. Липиды мембран представлены в основном фосфолипидами, а также нейтральными липидами, липоаминокислотами, гликолипидами. К липидам мембран относятся кофермент Q и бактопренол, представляющий собой C_{55} полиизопреновый липид. Бактопренол функционирует в клетке как переносчик при биосинтезе пептидогликана и липополисахарида клеточной стенки. В клеточную стенку некоторых бактерий входят липопротеиды и липополисахарид, обладающий антигенными и токсическими свойствами.

Углеводы. Углеводы имеют большое значение в биологии прокариотов. Из них состоят многие структурные компоненты клетки, они используются в качестве доступных источников энергии и углерода.

Клетки микроорганизмов содержат моносахариды, а также олигосахариды. Значительная часть углеводов представлена в виде полисахаридов и соединений, в которые входят углеводы.

Обнаружены углеводы, присущие только прокариотам. Среди углеводов имеются различные производные моносахаридов, важнейшими из которых являются их фосфорнокислые эфиры, аминосахара (например, N-ацетилглюкозамин, входящий во многие компоненты клетки), производные уроновой кислоты (например, N-ацетилгалактозаминуроновая кислота, полимер которой образует Vi-антиген возбудителя брюшного тифа). Производным сахарной кислоты является N-ацетилмурамовая кислота — один из главных компонентов пептидогликана клеточной стенки; она встречается только у прокариотов. В составе липополисахарида грамотрицательных бактерий имеется 2-кето-3-дезоксиоктоновая кислота. В липополисахариде этих же бактерий обнаружены дидезоксисахара (абеквоза, тивелоза, паратоза и др.), определяющие их О-антигенную активность.

К биополимерам, в составе которых имеются углеводы, относятся уже упоминавшиеся пептидогликан и липополисахарид, а также тейхоевые кислоты, характерные для грамположительных бактерий. Известно несколько типов тейхоевых кислот; основными из них являются рибиттейхоевая и глицеринтейхоевая кислоты. Рибиттейхоевая кислота — это полимер рибита, а глицеринтейхоевая — полимер глицерина, остатки которых связаны между собой фосфодиэфирными связями. В молекулы тейхоевых кислот могут быть включены остатки D-аланина, глюкозы или N-ацетилглюкозамина. Тейхоевые кислоты ковалентно связаны с пептидогликаном и являются антигенами обладающих ими бактерий.

МОРФОЛОГИЯ БАКТЕРИЙ

Все прокариоты, имея единый тип организации клетки, по существу являются бактериями. Однако все группы прокариотических микроорганизмов имеют морфологические и физиологические особенности. Группа прокариотов, клетки которых обладают ригидной клеточной стенкой, имеют форму прямой или изогнутой палочки, а также форму шара, делящихся бинарным путем, выделена как группа собственно бактерий. Многие из них имеют жгутики и способны образовывать споры, причем эта способность не является формой размножения клеток.

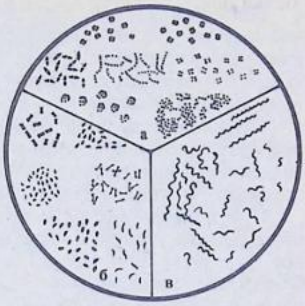


Рис. 1. Основные формы бактерий (схематическое изображение).
а — шаровидные; *б* — палочковидные; *в* — спиралевидные.

Термин «бактерии» происходит от слова bacterion — палка (палочка). Существуют три основные формы бактерий — палочковидная, шаровидная и спиралевидная (рис. 1).

Палочковидные, или цилиндрические, бактерии различаются по форме, величине в длину и поперечнике, форме концов клетки, а также по взаимному расположению. Большинство палочковидных бактерий имеет форму прямого цилиндра, некоторые бактерии могут иметь либо прямую, либо слегка изогнутую форму, например микобактерии. Изогнутая форма встречается у вибрионов, к которым относится возбудитель холеры. У отдельных бактерий (микобактерии) встречаются нитевидные и ветвящиеся формы.

Длина палочек от 1 до 8 мкм, средний размер в поперечнике 0,5—2 мкм. У многих патогенных для человека бактерий (возбудители брюшного тифа и паратифов, дизентерии, коклюша, туляремии и др.) длина лишь немного превышает размер поперечника, — такие клетки в препаратах выглядят мелкими, часто их трудно отличить от кокков. У других бактерий (возбудители сибирской язвы, столбняка и др.) длина клетки значительно больше размера поперечника, клетки в препарате крупные и легко установить их форму.

Концы палочковидных бактерий могут быть закругленными (большинство мелких палочек), ровными, как бы обрубленными (возбудитель сибирской язвы), заостренными (фузобактерии), утолщенными (возбудитель дифтерии). Большинство палочковидных бактерий по отношению друг к другу располагается без определенной системы, диплобактерии (клебсиеллы) — попарно, стрептобактерии, к которым относится возбудитель мягкого шанкра, — цепочкой.

Бактерии шаровидной формы называются кокками (kokkos — зерно), имеют правильную сферическую форму или форму неправильного шара: почковидную — у гонококков и напоминающую пламя свечи (ланцетовидная форма) — у пневмококков. Средний диаметр кокков 0,5—1,5 мкм. По признаку расположения клеток по отношению друг к другу кокки делят на диплококки, стрептококки, стафилококки и сарцины. Некоторые виды образуют тетракокки.

Диплококки (diploos — двойной) располагаются попарно, клетки у них делятся в одной плоскости. К патогенным диплококкам относятся пневмококки, менингококки, вызывающие соответственно пневмококковую и менингококковую инфекции у человека, и гонококки — возбудитель гонореи.

Стафилококки (staphyle — гроздь) при размножении делятся более чем в одной плоскости, в результате образуются скопления клеток, напоминающие гроздь винограда. Среди стафилококков имеются возбудители гнойных воспалительных процессов у человека.

При делении клеток в двух взаимно перпендикулярных плоскостях образуются тетрады кокков, а в трех — пакеты из 8 и более клеток; такое расположение клеток характерно для бактерий рода Sarcina. Образование тетракокков можно наблюдать у нескольких бактериальных видов, в частности у Aerococcus viridans.

У некоторых представителей шаровидных бактерий клетки не располагаются в каком-то строго определенном порядке. Так, у бактерии рода Micrococcus клетки располагаются поодиночке, парами, тетрадами, пакетами и в виде скоплений.

Спиралевидные бактерии — спириллы (spira — завиток), имеющие изгибы, равные одному или нескольким оборотам спирали. К патогенным спириллам относится Spirillum minor и представители рода Campylobacter.

Непатогенные для человека бактерии, кроме перечисленных форм, могут быть иной формы: например, замкнутого или незамкнутого кольца, правильной шестиугольной звезды, иметь выросты; встречаются червеобразные бактерии.

Размеры бактерий, а иногда и их форма могут изменяться под влиянием окружающей среды (состав питательной среды, ее pH, температура, лекарственные препараты и др.), а также в зависимости от возраста культуры. Обычно эти изменения не наследуются и относятся к модификациям (см. главу 7).

Размеры бактерий определяются в микрометрах (мкм)[1], детали тонкой структуры измеряют в нанометрах (нм)[2].

УЛЬТРАСТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Изучение ультраструктуры бактерий стало возможным после появления электронных микроскопов с большой разрешающей способностью (до 0,2 нм), усовершенствования техники приготовления электронно-микроскопических препаратов и методов электронной микроскопии (метод ультратонких срезов бактерий в сочетании с контрастированием, замораживание-травление, сканирующая микроскопия и др.). Разные методы исследования позволили выявить различные внешние и внутренние структуры у бактерий. К поверхностным структурам обычно относят капсулы, жгутики, ворсинки, не являющиеся обязательными структурами клетки, а также клеточную стенку. Под клеточной стенкой располагается цитоплазматическая мембрана.

Внутреннее содержание бактериальной клетки представлено ци-

[1] 1 мм = 1000 мкм.
[2] 1 мкм = 1000 нм.

топлазмой, в которой находятся органеллы клетки — нуклеоид, рибосомы и мембранные образования, называемые мезосомами; у многих бактерий в цитоплазме содержатся включения. В цитоплазме спорообразующих бактерий расположены споры.

Жгутики — поверхностные придатки, с помощью которых бактериальная клетка может передвигаться. Жгутики имеются у многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (рис. 2). В зависимости от количества и местонахождения жгутиков бактерии подразделяются на монотрихи, имеющие один жгутик на одном из полюсов клетки, лофотрихи — пучок жгутиков на одном из полюсов клетки, амфитрихи — жгутики расположены на обоих полюсах клетки, перитрихи — жгутики расположены по всей поверхности. Длина жгутиков колеблется от 3 до 12 мкм, их толщина 10—30 нм. Наличие или отсутствие жгутиков, их количество и расположение являются довольно стабильными признаками.



Рис. 2. Характер расположения жгутиков у бактерий.
а — монотрихи; *б* — лофотрихи; *в* — амфитрихи; *г* — перитрихи.

Жгутики состоят из белка, называемого флагеллином, который по своей структуре относится к сократимым белкам типа миозина. Начинаются жгутики от цитоплазматической мембраны и прикрепляются к клетке с помощью базального тела, состоящего из системы нескольких дисков, вмонтированных в клеточную стенку и в цитоплазматическую мембрану. Жгутики некоторых бактерий состоят из 6—8 рядов сферических субъединиц, уложенных в спираль, у других бактерий — из продольных нитей. Жгутики бактерий нередко имеют белковый чехол.

Активное движение бактерий происходит в результате вращательных движений жгутиков. У перитрихов они при движении располагаются вдоль клетки, у монотрихов и лофотрихов — либо сзади, подобно корабельному винту, либо спереди, подобно пропеллеру. Скорость движения бактерии определяется особенностями расположения жгутиков и физико-химическими свойствами среды (вязкость, осмотическое давление, значение pH и др.). Бактерии с терминально расположенными жгутиками передвигаются быстрее, чем перитрихи.

Передвигаются бактерии беспорядочно или путем направленного (ориентированного) перемещения большинства клеток — таксиса. Различают хемотаксис, обусловленный разницей в концентрации химических веществ в среде, аэротаксис, связанный с разницей в содержании кислорода, фототаксис, при котором фактором направленного движения является различие в освещенности.

Ворсинки (син: реснички, фимбрии) представляют собой тонкие полые нитевидные образования белковой природы длиной от 0,3 до 10 мкм и толщиной 10 нм. Ворсинки, подобно жгутикам, являются



Рис. 3. Ворсинки и жгутики у бактерий Salmonella typhi.

поверхностными придатками бактериальной клетки, но не выполняют локомоторной функции.

В настоящее время известно несколько типов ворсинок, отличающихся друг от друга своими функциями. Лучше изучены функции ворсинок 1-го и 2-го типов. Ворсинками 1-го типа снабжены многие бактерии, поэтому они получили название «ворсинки общего типа». Они покрывают всю поверхность бактерии, их 100—200 и более (до нескольких тысяч) на одну клетку (рис. 3).

При помощи ворсинок 1-го типа бактерии могут прикрепляться к клеткам животных и человека, т. е. обладают способностью к адгезии. Это свойство имеет большое значение в проявлении патогенного действия бактерий (см. «Инфекция»).

Ворсинки 2-го типа (син: половые ворсинки, или пили, конъюгативные пили) генетически детерминируются конъюгативными плазмидами, например половым фактором F и R-плазмидами. Число половых ворсинок невелико, всего 1—4 на клетку. Половые ворсинки выполняют узкоспециализированную функцию, участвуя в передаче генетического материала от одной клетки к другой при конъюгации бактерий. В частности, ворсинки играют исключительно важную роль в передаче и распространении лекарственной устойчивости бактерий. На половых ворсинках адсорбируются специфические бактериальные вирусы (фаги).

Капсула является поверхностной структурой многих бактериальных клеток. Она представляет собой слизистое образование. В зависимости от толщины и строения различают микро- и макрокапсулу. В случае, если бактериальную клетку окружают малоструктурированное слизистое образование, говорят о слизистом слое, или «чехле» (рис. 4). Капсулы большинства бактерий имеют полисахаридную природу и состоят из гомо- и гетерополисахаридов. Капсульное вещество некоторых бактерий (например, сибиреязвенных бацилл) представлено полипептидом, построенным из остатков глутаминовой кислоты.

Капсулы бактерий имеют упорядоченное фибриллярное строение с расположением фибрилл вдоль клеточной стенки или перпендикулярно к ней.

Капсула не является обязательным структурным элементом клетки. Ее образование зависит от среды, в которой находятся бактерии. Некоторые из них (пневмококки, сибиреязвенные бациллы) образуют капсулу только в организме человека или животных, другие (клебсиеллы пневмонии) — в организме и на питательных средах. Капсула может быть утрачена клеткой без потери ее жизнеспособности, однако капсулообразование является защитной функцией патогенных бактерий. Она предохраняет их от фагоцитоза и других защитных механизмов макроорганизма. Это в значительной мере способствует проявлению

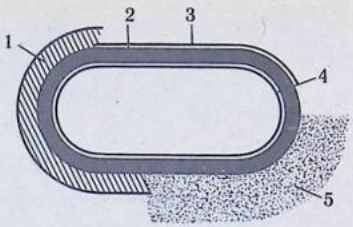


Рис. 4. Схематическое изображение поверхностных структур прокариотной клетки.
1 — макрокапсула; 2 — клеточная стенка; 3 — микрокапсула; 4 — цитоплазматическая мембрана; 5 — слизистый слой («чехол»).

патогенного действия многих бактерий (пневмококки, сибиреязвенные бациллы, клебсиеллы и др.). Вместе с тем соединения, входящие в состав капсул, обусловливают иммунохимическую специфичность патогенных бактерий.

Обнаружить капсулу можно специальными негативными методами окраски (метод Бурри—Гинса), так как она слабо воспринимает анилиновые красители.

Клеточная стенка — один из основных структурных элементов бактериальной клетки. Только микоплазмы, а также L-формы бактерий лишены ее. Клеточная стенка представляет собой биогетерополимер, являющийся плотной структурой, окружающей протопласт клетки, и придающий последней постоянную форму.

Полимерные компоненты клеточной стенки прокариотов резко отличаются от соединений, образующих оболочку эукариотов. Химический состав клеточной стенки и ее строение характерны для определенных групп прокариотов и служат их отличительными признаками. По отношению к окраске по методу Грама бактерии разделяются на грамположительные и грамотрицательные. По строению клеточной стенки эти бактерии существенно отличаются друг от друга. Однако основой клеточной стенки у тех и других бактерий является пептидогликан (син: муреин), от которого зависят ее прочность и ригидность.

Пептидогликан состоит из параллельных полисахаридных (гликановых цепей), представляющих собой чередующиеся звенья N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты. С каждым остатком N-ацетилмурамовой кислоты ковалентно связан тетрапептид, состоящий у большинства бактерий из L-аланина, D-глутаминовой кислоты, meso- или LL-диаминопимелиновой кислоты (или лизина) и D-аланина. Диаминокислоты, т е. диаминопимелиновая кислота (ДАП) и лизин, играют большую роль в образовании перекрестных связей между пептидами, так как обе их аминогруппы могут образовывать пептидную связь. ДАП или лизин у некоторых бактерий может заменяться другими аминокислотами, например орнитином или диаминомасляной кислотой. Наличие определенных аминокислот в пептидогликане учитывается в таксономии бактерий. Пептиды в пептидогликане перекрестно связаны друг с другом путем непосредственной связи D-аланина одного пептида с ДАП другого, что характерно для грамотрицательных бактерий (рис. 5). У грамположительных бактерий пептиды между собой связаны чаще через пептидный мостик (рис. 6).

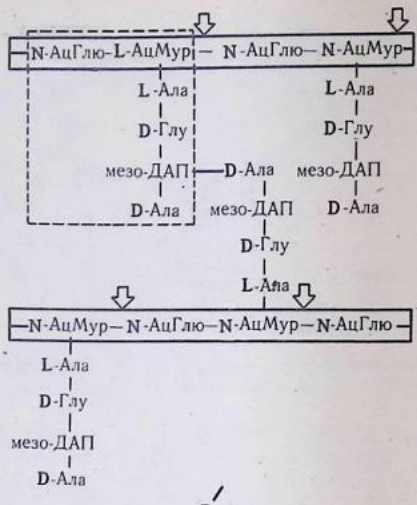
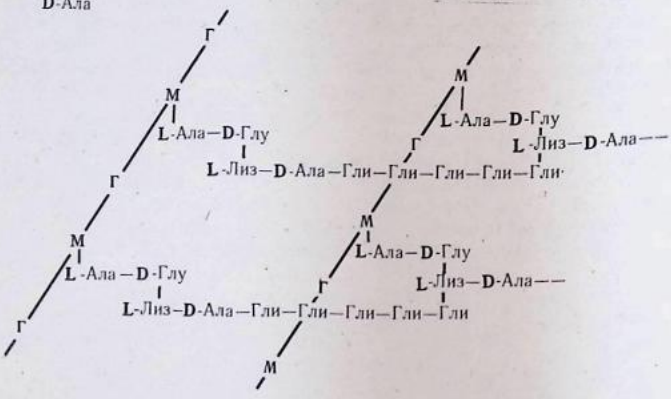


Рис. 5. Предполагаемая структ... пептидогликана у Escherichia c...
N-АцГлю — N-ацетилглюкозами... N-АцМур — N-ацетилмурамовая кисло... L-Ала — L-аланин; D-Ала — D-ала... мезо-ДАП — мезодиаминопимелино... кислота; D-Глу — D-глутаминовая к... лота. Стрелками указаны связи, расщ... ляемые лизоцимом (мурамидазой).

Рис. 6. Предполагаемая структур... пептидогликана у Staphylococc... aureus.
Г—N-ацетилглюкозамин; М—N-ацет... мурамовая кислота; L-Ала—L-аланин; D-Ала—D-аланин; D-Глу—D-глутаминов... кислота; L-Лиз—L-лизин; Гли—глици...



Образование пептидных связей ингибируется антибиотиком пенициллин... ном. Следовательно, пептидогликан является гетерополимерным обра... зованием, состоящим из гликановых цепей и перекрестно связанны... пептидов.

У грамположительных бактерий пептидогликан многослоен, с ним... связаны тейхоевые кислоты. В состав клеточной стенки некоторы... грамположительных бактерий входят также полисахариды и белки. У грамотрицательных бактерий пептидогликан однослоен.

Деление бактерий на грамположительные и грамотрицательные... как отмечалось, основывается на различной окраске клеток по методу Грама. Сущность метода в следующем. Вначале препарат с высу...

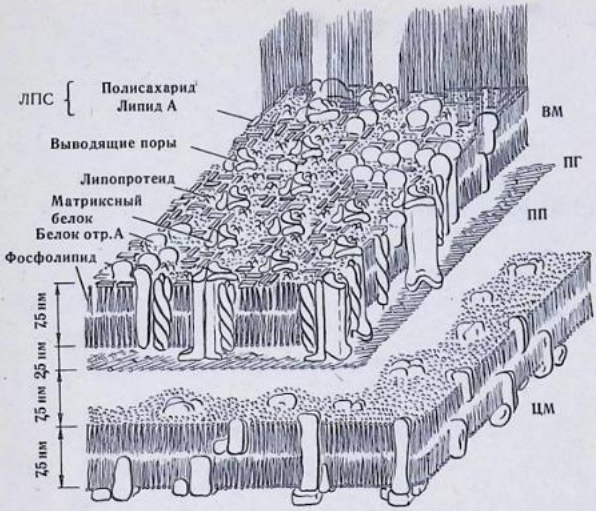


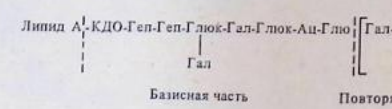
Рис. 7. Схема строения наружной мембраны грамотрицательных бактерии.
ВМ – внешняя (наружная) мембрана; ПГ – пептидогликан; ПП – периплазматическое пространство; ЦМ – цитоплазматическая мембрана; ЛПС – липополисахарид.

щенными и зафиксированными бактериями окрашивают кристаллическим фиолетовым, а затем обрабатывают йодным раствором Люголя. При этом все клетки окрашиваются в фиолетовый цвет. Последующая обработка спиртом дифференцирует два типа бактерий. При окраске кристаллическим фиолетовым и последующей обработкой йодным раствором образуется комплекс кристаллический фиолетовый — йод, располагающийся на протопласте клеток. У грамположительных бактерий, обладающих плотным и многослойным пептидогликаном, образовавшийся комплекс не вымывается спиртом, в то время как грамотрицательные бактерии, имея сравнительно тонкий пептидогликан, обесцвечиваются им. При дополнительной окраске фуксином или сафранином грамотрицательные бактерии окрашиваются в красный цвет, грамположительные бактерии сохраняют фиолетовый цвет.

Поверх пептидогликана грамотрицательных бактерий расположена структура, получившая название наружной мембраны, которая имеет мозаичное строение. В ее состав входят фосфолипиды, липопротеиды, белки и сложный липополисахарид (ЛПС). Непосредственно с пептидогликаном ковалентно связан липопротеид, образующий глобулярный слой. Поверх него расположено образование, имеющее сходство с мембранами. Эта пластичная мембраноподобная структура состоит из фосфолипидов, ЛПС и белков; снаружи ее расположен слой, состоящий в основном из свободного липопротеида (рис. 7). Всю толщу наружной мембраны пронизывают белки, образующие выводные каналы. Они получили название белков-поринов, так как обеспечивают

диффузию различных химических соединений. Эти же белки являются рецепторами для некоторых фагов и бактериоцинов. Кроме белков поринов, в наружной мембране имеются и другие белковые молекулы.

Липополисахарид наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий состоит из 3 звеньев. В основное, или базисное звено, входит полисахарид, состоящий из остатков 2-кето-3-дезоксиоктоната (КДО), галактозы, глюкозы, гептозы и N-ацетилглюкозамина (Ац-Глю). Его структура примерно одинакова у большинства грамотрицательных бактерий. К одному концу базисного полисахарида присоединен липид А, к противоположному—специфические олигосахаридные несколько раз повторяющиеся звенья, состоящие из 3—4 сахаров (галактозы, рамнозы, N-ацетилглюкозамина, маннозы или других сахаров, в том числе встречающихся только у бактерий — колитозы, абеквозы и др.). Например, схема строения липополисахарида сальмонелл группы В выглядит так:



С ЛПС у грамотрицательных бактерий связаны патогенные, токсические и антигенные свойства (см. «Инфекция»).

После обработки бактериальной культуры лизоцимом или пенициллином могут образовываться формы, называемые протопластами, сферопластами и L-формами бактерий. Протопласты полностью лишены клеточной стенки, а сферопласты — частично. Протопласты и сферопласты приобретают сферическую форму, так как у них отсутствует пептидогликан. Они становятся осмотически хрупкими, менее активными в биохимическом отношении, более проницаемыми и чувствительными к различным внешним воздействиям. В изотонической среде происходит плазмолиз этих форм бактерий. Для сохранения жизнеспособности их помещают в гипертонические среды, приготовленные из растворов сахарозы, натрия хлорида или особых стабилизаторов. Протопласты и сферопласты сохраняют определенную метаболическую активность, но не способны к размножению.

Бактерии, полностью или частично лишенные клеточной стенки либо утратившие способность синтезировать ее предшественников и сохранившие способность к размножению, получили название L-форм. Утрата клеточной стенки или неспособность ее синтезировать ведет к изменению морфологии клетки и нарушению ее деления. Палочковидные бактерии, кокки и некоторые другие прокариоты, у которых получены L-формы, становятся морфологически неразличимыми. Для L-форм характерно наличие крупных и мелких сферических тел. Крупные клетки часто содержат включения в виде вакуолей. L-формы содержат также мелкие, так называемые элементарные тельца, или гранулы, располагающиеся либо свободно в среде, либо внутри крупных шаровидных клеток.

Получают L-формы при помощи препаратов, ингибирующих или разрушающих пептидогликан клеточной стенки. К препаратам, ингибирующим биосинтез пептидогликана в стадии образования перекре-

стных связей между пептидами, относится антибиотик пенициллин. К веществам, разрушающим его, относится лизоцим, который разрывает гликозидные связи между мурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином (см. рис. 5). Различают стабильные и нестабильные L-формы. Нестабильные L-формы сохраняют некоторые элементы клеточной стенки и обладают способностью к реверсии в исходный вид. Стабильные L-формы, как правило, не способны к реверсии.

Между пептидогликаном клеточной стенки и цитоплазматической мембраной грамотрицательных бактерий находится периплазматическое пространство (см. рис. 7), в котором локализуются периплазматические ферменты: фосфатазы, рибонуклеаза I, пенициллиназа и др. Сходные ферменты грамположительных бактерий относятся к экзоферментам.

Цитоплазматическая мембрана (ЦПМ) располагается непосредственно под клеточной стенкой и ограничивает протопласт клетки. Она является сложным липидобелковым комплексом, в котором на долю липидов приходится 15—30%, на долю белков — 50—70%. В мембране имеются также углеводы (2—5%) и РНК.

Липиды мембраны представлены в основном нейтральными липидами и фосфолипидами; у некоторых видов бактерий имеются гликолипиды. В состав нейтральных липидов и фосфолипидов входят в основном насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, содержащие 16—18 углеродных атомов. Из липидов в ЦПМ имеются глицериды, хиноны, в частности убихинон (кофермент Q); у некоторых бактерий обнаружены каротиноиды.

В ЦПМ могут быть свободные жирные кислоты, причем, как уже отмечалось, кислоты с разветвленной цепью и жирные кислоты, имеющие в цепи циклопропановую группу. Наличие этих жирных кислот характерно для липидов бактериальных мембран. Из фосфолипидов обнаружены фосфотидилглицерин, фосфотидилсерин, фосфотидилинозит, фосфотидилэтаноламин, а также аминокислотные производные фосфотидилглицерина, называемые липоаминокислотами. Наличие липоаминокислот является особенностью фосфолипидного состава мембран бактерий.

Особенность липидного состава мембран бактерий — непостоянство количественного и качественного состава липидов у одних и тех же бактерий в зависимости от условий роста и возраста культуры. Выявлены также довольно значительные различия липидного состава у разных видов бактерий.

Белки ЦПМ включают структурные белки, пермеазы, участвующие в переносе органических и неорганических веществ, биосинтетические ферменты, необходимые для биосинтеза пептидогликана, тейхоевых кислот, липополисахарида, мембранных липидов и полисахаридов. В мембранах бактерий обнаружена также аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза). В ЦПМ содержатся компоненты цепи переноса электронов и генерации АТФ.

На электронограммах (рис. 8) ЦПМ имеет вид трехслойной структуры толщиной 7—10 нм, состоящей из двух электронно-плотных слоев и расположенного между ними электронно-прозрачного слоя. Такое строение мембраны хотя и соответствует модели, предложенной Г. Доусоном и Д. Даниэлли в 1935 г., согласно которой мембрана



Рис. 8. Ультратонкий срез клеток стафилококка. Ув. 80 000.
Н — нуклеоид; М — мезосома; ЦМ — цитоплазматическая мембрана; КС — клеточная стенка.

состоит из двух белковых слоев и расположенного между ними бинарного слоя липидов, однако не объясняет, в частности, механизм проникновения веществ через мембрану в клетку и не соответствует экспериментальным данным, в том числе результатам усовершенствованных методов электронной микроскопии. Для объяснения транспорта веществ в клетку предложено несколько моделей строения мембраны, основная идея которых — глубокое проникновение белковых глобул в бинарный фосфолипидный слой, а также наличие белковых молекул, пронизывающих всю толщу мембраны.

У прокариотов ЦПМ выполняет разнообразные функции: является местом локализации пермеаз и ферментов окислительного фосфорилирования, регулирует транспорт метаболитов и ионов; а также выделение ферментов и токсинов, участвует в репликации ДНК нуклеоида и его делении, в синтезе компонентов клеточной стенки, а у некоторых бактерий и в спорообразовании.

Цитоплазма заполняет полость клетки, отграниченную ЦПМ. Она представляет собой сложную коллоидную систему, основные компоненты которой — белки, ферменты, РНК, ДНК, органические и неорганические вещества и вода (70—80%). Цитоплазма содержит органеллы — нуклеоид, рибосомы и мезосомы, различные включения. У спорообразующих бактерий в цитоплазме образуются споры.

Мезосомы бактерий являются производными ЦПМ клетки, образуются путем ее инвагинации в цитоплазму; при этом, как правило

сохраняется физическая непрерывность ЦПМ и мезосом (см. рис. 8). У грамотрицательных бактерий мезосомы относительно слабо развиты и имеют более простое строение, чем у грамположительных. По своему строению мезосомы разделяются на несколько типов. Они могут иметь ламеллярное (пластинчатое) строение в виде концентрических или параллельно уложенных мембран, везикулярное — в форме пузырьков, трубчатое (тубулярное) или смешанное. Мезосомы могут быть сферической формы или иметь форму петли, причем последняя встречается в основном у грамотрицательных бактерий.

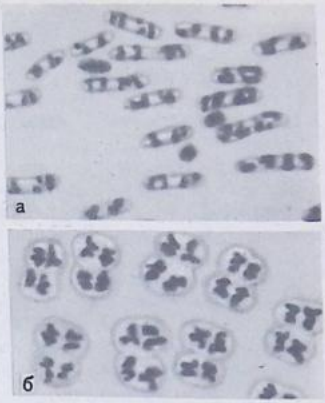


Рис. 9. Нуклеоиды бактериальной клетки. Окраска по Романовскому—Гимзе. а — E. coli, б — кокки, образующие тетрады.

В клетке мезосомы наиболее часто локализуются в зоне клеточного деления и образования клеточной перегородки и имеют при этом связь с нуклеоидом (см. рис. 8). Мезосомы могут располагаться и на периферии клетки. Неоднотипное расположение мезосом в клетке дало основание предположить и разнообразие их функций.

Мезосомы участвуют в делении клетки, спорообразовании, синтезе материала клеточной стенки, энергетическом метаболизме.

Нуклеоид. Вопрос о наличии ядра у бактерий в течение многих десятилетий носил дискуссионный характер. При помощи электронной микроскопии ультратонких срезов бактериальной клетки, усовершенствованных цитохимических методов, радиоавтографических и генетических исследований доказано наличие у бактерий нуклеоида — эквивалента ядра в клетке эукариотов.

Нуклеоид бактерий не имеет мембраны, т. е. не отграничен от цитоплазмы клетки, не содержит хромосом, организованных по типу клеток эукариотов, гистонов (только у некоторых прокариотов обнаружены гистоноподобные белки), не делится митозом. В окрашенных специальными методами препаратах нуклеоиды имеют вид довольно компактных округлых или палочковидных образований (рис. 9). В состав нуклеоида, кроме ДНК, входят также РНК и белки.

Один нуклеоид заключает в себе макромолекулу ДНК с молекулярной массой $2—3 \cdot 10^9$. Эта молекула в развернутом состоянии представляет собой замкнутую кольцевую структуру длиной немного более 1 мм.

В молекуле ДНК нуклеоида закодирована вся генетическая информация клетки и, таким образом, она является своеобразной кольцевой хромосомой (см. «Генетика бактерий»).

Молекула ДНК в бактериальной клетке уложена плотно и образует достаточно компактную структуру нуклеоида, что связано со способностью ДНК к суперспирализации. В компактной упаковке ДНК

участвуют молекулы РНК, фермент гираза и, возможно, другие вещества.

Число нуклеоидов в бактериальной клетке меняется в зависимости от фазы роста культуры. Покоящиеся клетки содержат один нуклеоид, клетки в фазе, предшествующей делению, — два нуклеоида, в логарифмической фазе — до четырех и более нуклеоидов. В условиях, не благоприятствующих росту, возникают нитевидные многоядерные клетки. Они образуются вследствие нарушения синхронизации между скоростью роста клеток и скоростью клеточного деления.

Рибосомы — рибонуклеопротеидные частицы, выполняющие белоксинтезирующую функцию клетки. Каждая рибосома имеет сферическую форму диаметром около 20 нм и константу седиментации 70S. В свободном состоянии рибосома находится в виде двух субъединиц — 30S и 50S. Обе субъединицы содержат примерно по 40% рибосомальной РНК и 60% белка.

Субъединица 30S содержит одну молекулу рибосомной РНК (рРНК) с константой седиментации 16S и 21 молекулу белка. Субъединица 50S состоит из двух молекул рРНК — 5S и 23S и 33—34 молекул белка. Перед началом синтеза белка в бактериальной клетке происходит объединение обеих субъединиц с образованием 70S рибосом. Рибосомы в свою очередь с помощью информационной РНК (иРНК) образуют полисомы, обычно связанные с ЦПМ. Рибосомы 70S могут находиться в цитоплазме и в свободном состоянии, часто располагаясь вокруг нуклеоида.

Знание строения и функции рибосом необходимо для объяснения механизма антибактериального действия некоторых антибиотиков и механизмов возникновения антибиотикоустойчивых форм бактерий. Так, например, стрептомицин, канамицин, левомицетин и др. избирательно соединяются с определенными белками или молекулами рРНК, входящими в состав субъединицы 30S или 50S, и тем самым блокируют синтез белка. Мутационные изменения даже одного из этих белков или рРНК приводят к неспособности того или другого антибиотика соединяться с определенной субъединицей рибосомы, что делает бактериальную клетку резистентной к действию данного препарата.

Внутриплазматические включения. В процессе жизнедеятельности бактериальной клетки в ее цитоплазме могут формироваться морфологические образования, выявляемые цитохимическими методами. Эти образования, названные включениями, различны по своей химической природе и неодинаковы у разных бактерий. К ним относятся гранулы гликогена, крахмала, гранулезы, капли жира, серы, кристаллы щавелевой кислоты. Среди включений у бактерий обнаруживают зерна волютина, содержащие полифосфаты. Они присущи, в частности, дифтерийной палочке. Характерная особенность волютина — его способность к метахромазии, т. е. к окраске в иной цвет, чем цвет красителя.

В одних случаях включения являются продуктами обмена бактериальной клетки, в других — запасом питательных веществ. К последним относятся и зерна волютина, являющиеся внутриклеточным резервом фосфатов.

Споры и спорообразование. Споры (эндоспоры) образуются внутри бактериальной клетки и представляют собой тельца округлой или

овальной формы. Спорообразование характерно для палочковидных бактерий родов Bacillus, Clostridium; известны и спорообразующие кокки (род Sporosarcina). Споры у бактерий образуются при неблагоприятных условиях их существования: обеднении питательной среды, изменении ее влажности и pH, старении культуры и т. д., а также при попадании вегетативных клеток в почву. Во всех случаях бактериальная клетка образует только одну спору. Это свидетельствует о том, что спорообразование не является способом размножения у бактерий, а служит для сохранения вида.

Споры различных бактерий отличаются по форме, размеру и положению в клетке. У сибиреязвенных бацилл спора располагается в центре клетки, причем ее диаметр не превышает поперечника бактерии. Споры многих клостридий имеют овальную форму, их диаметр больше, чем поперечный размер бактерии, в результате чего клетка со спорой, расположенной в центре, приобретает веретенообразную форму. Спора возбудителя столбняка (Clostridium tetani) шаровидной формы, расположена на конце; диаметр ее превышает поперечник палочки. Поэтому бактериальная клетка имеет вид барабанной палочки.

Процесс спорообразования начинается с появления в цитоплазме бактериальной клетки уплотненного участка, называемого «спорогенная зона», в котором содержится нуклеоид. Затем спорогенная зона обособляется от остальной цитоплазмы с помощью врастающей внутрь с обеих сторон ЦПМ (рис. 10). В дальнейшем мембрана клетки начинает обрастать отделенную спорогенную зону, образуя двойную мембранную оболочку. На этом заканчивается формирование проспоры. Далее между наружным и внутренним слоями мембраны образуется так называемый кортикальный слой, или кортекс, состоящий из пептидогликана, который по своему строению несколько отличается от пептидогликана клеточной стенки. С внешней стороны наружной мембраны образуется оболочка споры, состоящая из белков, липидов и гликопептидов, после чего вегетативная часть клетки лизируется, освобождая спору.

Оболочка спор у разных бактерий имеет различное число слоев. У некоторых видов бактерий, например у Bacillus cereus, зрелая спора поверх оболочки покрыта еще одной структурой — экзоспориумом, который состоит, по-видимому, из липидов и белков. В спорах обнаружена дипиколиновая кислота, не встречающаяся у вегетативных клеток. С особенностями строения и химического состава споры (низкое содержание воды, повышенное количество кальция и т. д.) связаны чрезвычайно высокая устойчивость спор к действию физический и химический факторов.

Устойчивость спор к действию физических и химических факторов затрудняет борьбу со спороносными патогенными бактериями, которые в виде спор могут сохраняться во внешней среде длительное время без потери своей жизнеспособности. Прорастание спор в вегетативные клетки начинается при их попадании в благоприятные условия существования. При этом спора набухает в результате увеличения в ней содержания воды, происходит активирование ферментов, энергетических и биосинтетических процессов. Начинает разрушаться кортекс, изчезает дипиколиновая кислота, затем оболочка споры разрывается и из нее выходит сформировавшаяся ростовая трубка. Далее синтезирует-



а б в г



д

Рис. 10. Схема образования споры.
а и б — образование перегородки; в и г — окружение протопласта споры протопластом материнской клетки; д — образование кортекса и оболочек споры.

ся клеточная стенка и сформировавшаяся вегетативная клетка начинае делиться. Процесс прорастания споры в вегетативную клетку происхо дит значительно быстрее (4—5 ч), чем спорообразование (18—20 ч).

МОРФОЛОГИЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРА ДРУГИХ ГРУПП ПРОКАРИОТОВ

Спирохеты

Спирохеты (speira — виток, изгиб, chaite — волосы) представляют собой спирально извитые подвижные микроорганизмы, объединенные в порядок Spirochaetales.

Среди спирохет имеются свободноживущие формы, комменсалы — представители нормальной микрофлоры человека и паразитические формы. Патогенностью для человека обладают некоторые виды спирохет из родов Treponema, Borrelia, Leptospira.

Спирохеты имеют форму длинных тонких спирально извитых клеток, длина которых колеблется в широких пределах — от 5 до 500 мкм, а ширина 0,2—0,75 мкм (рис. 11). Форма и количество завитков характерны для каждого рода спирохет. В неблагоприятных условиях некоторые спирохеты могут переходить в форму цисты. Спирохеты обладают способностью к активному движению; на твердом или полутвердом субстрате способны к скольжению, или перемещению. Такой тип движения обусловлен особенностью строения клеточной стенки, в которой содержатся упорядоченно расположенные микрофибриллы. Последние считаются аналогами жгутиков и своими вращательными движениями способствуют передвижению (или скольжению) клеток. Кроме перемещения, у спирохет отмечаются другие типы движения (вращательный, сгибательный, маятниковый).

Морфологию спирохет изучают в световом микроскопе в окрашенных препаратах, в живом состоянии в фазово-контрастном или темнопольном микроскопе. Спирохеты различаются по способности окрашиваться: одни из них хорошо окрашиваются обычными анилиновыми красителями (боррелии), другие (трепонемы, лептоспиры) требуют специальных методов окраски. Наиболее широко используется метод окраски по Романовскому — Гимзе.

На основании изучения спирохет в световом микроскопе длительное время считали, что их цитоплазма в отличие от бактерий спиралевидно обвита вокруг эластичной прямой нити, несущей скелетную функцию

Электронно-микроскопическое исследование ультратонких срезов спирохет в значительной мере изменило это мнение. Клетка спирохеты в структурном отношении представляет собой цитоплазматический цилиндр, ограниченный ЦПМ и покрытый клеточной стенкой. У клетки имеется двигательный фибриллярный аппарат, в цитоплазме содержатся нуклеоид, рибосомы, мезосомы и включения.



Рис. 11. Спирохеты.
а — трепонемы; б — боррелии; в — лептоспиры.

Эластичная тонкая клеточная стенка спирохет состоит из наружной мембраны и пептидогликанового слоя. Он тесно прилежит к ЦПМ. В течение долгого времени его существование ставилось под сомнение. Одним из доказательств наличия у спирохет клеточной стенки является их чувствительность к пенициллину, который специфически ингибирует биосинтез пептидогликана. У ряда спирохет, например у трепонем, имеется наружный слизистый слой, который на электронных микрофотографиях имеет вид чехла, окружающего клетку трепонемы (рис. 12).

Специфическим для спирохет локомоторным аппаратом являются фибриллы — аналоги жгутиков бактерий, состоящие из белка флагеллина. Их количество и величина неодинаковы у разных видов. У трепонем и боррелий между клеточной стенкой и ЦПМ, окружающей цилиндр (по данным некоторых авторов, в толще клеточной стенки), расположены два пучка фибрилл, прикрепленные к цитоплазматическому цилиндру на концах клетки и направленные навстречу друг другу. Фибриллы прикреплены к дисковидным образованиям — базальным тельцам (блефаропластам). Количество фибрилл в пучке у каждой клетки от 4 до 10 и более. Под ЦПМ расположен пучок более тонких и значительно более многочисленных фибрилл.

У лептоспир 1—2 фибриллы, называемые аксостилем, или осевой нитью. Они прикреплены на концах клетки к блефаропластам и обеспечивают подвижность лептоспиры.

Актиномицеты

Актиномицеты (actis — луч, mykes — гриб) — лучистые грибы, представляют собой многочисленную группу микроорганизмов, включенных в порядок Actinomycetales.

Большинство актиномицетов — свободноживущие микроорганизмы, обитающие в почве и других объектах окружающей среды. Многие из них являются продуцентами антибиотиков. Немногочисленные патогенные представители актиномицетов вызывают у человека актиномикоз и нокардиоз.

Клетки актиномицетов имеют те же структурные элементы, что и бактерии: клеточную стенку, ЦПМ; в цитоплазме содержатся нуклеоид, рибосомы, мезосомы, внутриклеточные включения (рис. 13). Некоторые актиномицеты образуют микрокапсулу.

Основным морфологическим признаком актиномицетов является

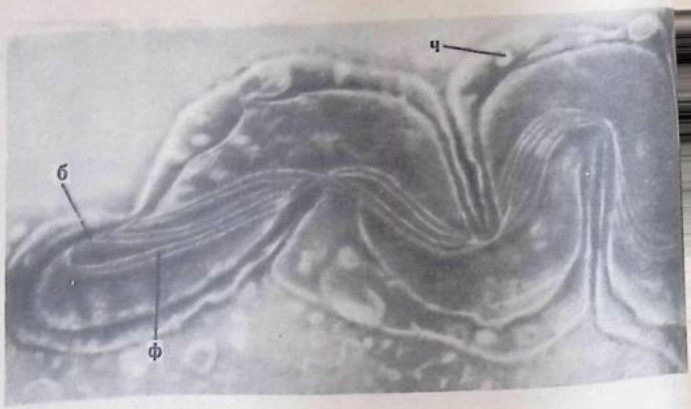


Рис. 12. Бледная трепонема. Ув. 131 000.
ч — чехол; б — блефаропласт; ф — фибриллы.

ветвящаяся форма клеток, имеющих вид коротких палочек или длинны нитевидных образований, напоминающих мицелий грибов и называ мых поэтому гифами. Мицелий может быть субстратным (врастающи в плотную среду) и воздушным.

Ширина клеток актиномицетов 0,2—0,5 мкм, длина может широк варьировать. В организме больных актиномикозом людей и животны патогенные актиномицеты образуют своеобразные скопления изме ненного мицелия — друзы.

Актиномицеты отличаются друг от друга строением пептидоглика нового слоя клеточной стенки. В состав пептидов пептидогликана большинства видов входят те же четыре аминокислоты, которы встречаются у бактерий. В отличие от бактерий в пептидогликан некоторых актиномицетов обнаружены такие сахара, как арабиноз галактоза, ксилоза, мадуроза. Морфологию актиномицетов изучают окрашенных мазках и при помощи фазово-контрастной микроскопии, также методом электронной микроскопии.

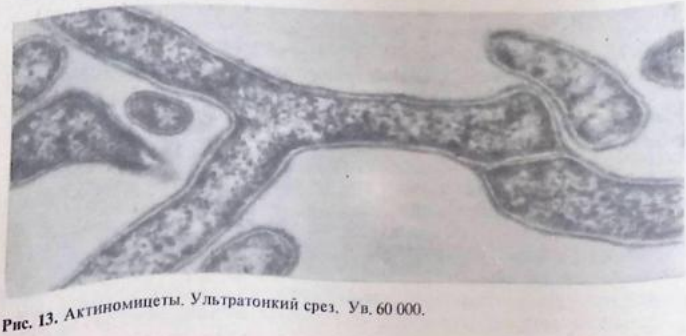


Рис. 13. Актиномицеты. Ультратонкий срез. Ув. 60 000.



Рис. 14. Нитевидные клетки представителя рода Streptomyces. Сканирующая электронная микроскопия. Ув. 5000.

Актиномицеты сем. Actinomycetaceae могут образовывать ветвящиеся клетки; они обладают способностью к истинному ветвлению. В препаратах наряду с длинными клетками встречаются довольно короткие, разветвляющиеся в виде букв V, Y и T. Длинные клетки фрагментируются на более короткие, которые преобладают в культуре. Они не образуют воздушного мицелия, спор. К этому семейству относятся возбудители актиномикоза.

Актиномицеты сем. Nocardiaceae по свойствам близки к микобактериям, но отличаются от них способностью образовывать длинные нитевидные клетки, которые при росте на средах дают субстратный и воздушный мицелий. Гифы фрагментируются на кокковидные и палочковидные клетки, которые образуют длинные нити. Некоторые виды образуют пигменты. Патогенные нокардии вызывают нокардиоз.

Актиномицеты сем. Streptomycetaceae представлены большим числом родов и видов, обитающих в почве. Некоторые представители способны вызывать у человека мицетомы кожи. Многие стрептомицеты являются продуцентами антибиотиков. На плотных средах образуют субстратный и воздушный мицелий. Субстратный мицелий не фрагментируется (рис. 14). Размножение происходит путем спорообразования. Споры развиваются на гифах воздушного мицелия путем фрагментации спорулирующей гифы (спороносца).

Риккетсии

Риккетсии представляют собой грамотрицательные прокариоты кокковидной или палочковидной формы, как правило, не способные



Рис. 15. Риккетсии Провацека. Ультратонкий срез клеток.
МКС — мембрана клеточной стенки (наружная мембрана); ЦМ — цитоплазматическая мембрана; Н — нуклеоид.

расти на искусственных питательных средах. В соответствии с классификацией Берги они объединены в порядок Rickettsiales.

Большинство риккетсий обитает в организме членистоногих. Некоторые виды патогенны для человека и животных и вызывают заболевания, называемые риккетсиозами (например, Rickettsia prowazekii является возбудителем сыпного тифа).

Морфологию риккетсий изучают в световом микроскопе в препаратах, окрашенных по Романовскому — Гимзе, по способу Здродовского или Хименеса, а также в фазово-контрастном микроскопе.

Риккетсии — полиморфные микроорганизмы. Они могут иметь форму палочек, кокков, расположенных одиночно, по двое или в виде коротких цепочек. Иногда встречаются нитевидные (мицеллярные) клетки.

Электронно-микроскопические исследования показали, что риккетсии не имеют жгутиков, не образуют спор и капсул. Только у отдельных видов, например у риккетсий Провацека, отмечается наличие наружного слизеподобного слоя, сходного с бактериальной капсулой.

По своей ультраструктуре риккетсии сходны с грамотрицательными бактериями. Их клетки содержат клеточную стенку, ЦПМ, цитоплазму, в которой находятся нуклеоид и рибосомы; обнаружены также структуры, сходные с мезосомами (рис. 15). У некоторых видов риккетсий удалось выявить наружную мембрану клеточной стенки, характерную для грамотрицательных бактерий. Клеточные стенки у изученных видов риккетсий содержат глюкозамин и мурамовую кислоту; найдена также диаминопимелиновая кислота. Таким образом, по химическому составу клеточные стенки риккетсий и других прокариотов не отличаются. Однако в отличие от других прокариотов пенициллин



Рис. 16. Хламидии. Ультратонкий срез клеток.
ЭТ – элементарное тельце; РТ – ретикулярное тельце; МКС – мембрана клеточной стенки; ЦМ – цитоплазматическая мембрана; Н – нуклеоид; ВМС – внутрицитоплазматические мембранные структуры; КС – клеточная стенка.

не подавляет биосинтеза клеточной стенки риккетсий. Возможно, что тетрапептидные мостики, связывающие в жесткую структуру полисахаридные цепи клеточной стенки бактерий, у риккетсий не выражены. Это делает ее рыхлой и проницаемой для различных веществ.

Хламидии

Хламидии (chlamydis — плащ, мантия) — грамотрицательные кокковидные прокариоты диаметром от 0,25 до 1,5 мкм. Хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Хлимидии, так же как и риккетсии, являются строгими внутриклеточными паразитами, не растущими на искусственных питательных средах.

По классификации Берги хламидии объединены в порядок Chlamidiales. Хламидии вызывают у человека трахому и некоторые другие заболевания.

Инфекционной формой хламидий являются небольшие спорополобные сферические клетки (0,25—0,4 мкм), называемые элементарными тельцами. Они имеют ригидную клеточную стенку и ЦПМ, которые по своему составу близки к аналогичным структурам других прокариотов. В цитоплазме обнаружены нуклеоиды и рибосомы (рис. 16). При попадании в чувствительную клетку элементарные тела превращаются в так называемые ретикулярные тельца, которые способны к бинарному делению. После нескольких циклов деления образуются промежуточные формы, которые затем снова превращаются в элементарные тела (см. «Физиология микроорганизмов»).

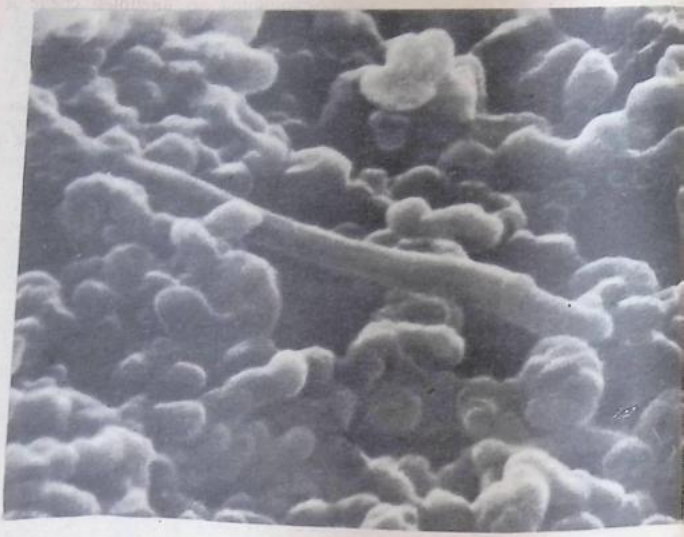


Рис. 17. Микоплазмы. Сканирующая электронная микроскопия.

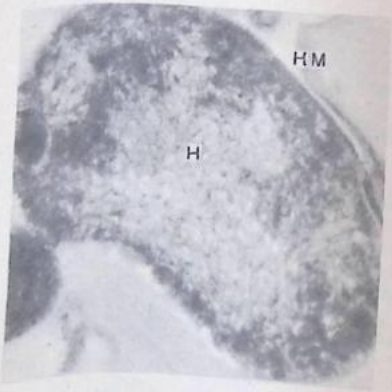


Рис. 18. Микоплазмы. Ультратонкий срез клетки.
Н — нуклеоид; КМ — клеточная мембрана.

Микоплазмы

Микоплазмы (mykes — гриб, plasma — имеющее форму) — микроорганизмы, которые в отличие от других прокариотов лишены клеточной стенки.

Первый представитель этой группы микроорганизмов был обнаружен в плевральной жидкости коров, больных перипневмонией, и ошибочно отнесен к вирусам. В дальнейшем оказалось, что подобного

рода микроорганизмы широко распространены во внешней среде и довольно часто являются причиной заболеваний человека, млекопитающих и птиц.

Первоначально микроорганизмы, сходные с возбудителем перилневмонии рогатого скота, были объединены в группу плевропневмониеподобных организмов — Pleuropneumoniae-like organism, или PPLO. В настоящее время они выделены в самостоятельный класс Mollicutes (mollis — мягкий, гибкий, cutis — кожа), состоящий из порядка Mycoplasmatales.

Морфологию микоплазм изучают в живом состоянии в фазово-контрастном микроскопе и путем электронной микроскопии ультратонких срезов их клеток.

Микоплазмы морфологически неоднородны. Они имеют вид очень мелких сферических или овоидных клеток диаметром 0,1—0,2 мкм, более крупных шаровидных клеток до 1,5 мкм в диаметре и нитевидных, способных к ветвлению клеток длиной до 150 мкм (рис. 17).

Морфология микроструктурных элементов микоплазм зависит от состава питательной среды и условий культивирования. Наличие в среде холестерина, глицерина способствует мицеллярному росту; на плотных питательных средах значительно больше сферических тел.

Клетки микоплазм не имеют клеточной стенки, у них не обнаружена способность синтезировать наиболее характерные для клеточной стенки соединения (диаминопимелиновую и мурамовую кислоты). Клетки микоплазм окружены ЦПМ. У некоторых из них внешний слой мембраны имеет большую толщину и электронную плотность, что придает ей асимметричный профиль. Снаружи ЦПМ обнаруживается капсулоподобный слой. В цитоплазме содержатся нуклеоид (рис. 18), рибосомы, кольцевые внутриклеточные мембранные структуры, производные ЦПМ, иногда связанные с нуклеоидом.

Большинство микоплазм неподвижно, однако у ряда микоплазм (Mycoplasma pneumoniae и др.) обнаружены структуры, некоторым из которых приписывают функцию движения. Микоплазмы не образуют спор, грамотрицательны.

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Физиология микроорганизмов занимает одно из центральных мест в науке о микроорганизмах — микробиологии. Она изучает такие вопросы, как питание микроорганизмов, их конструктивный и энергетический метаболизм, ферменты, рост и размножение и другие вопросы, дающие представление о взаимосвязи структуры и функции клеток и закономерностях их жизнедеятельности. Знание физиологических процессов и их особенностей у разных микроорганизмов создает научную основу для решения таких проблем, как культивирование, в том числе и промышленное, идентификация микроорганизмов, получение биологически активных препаратов (аминокислоты, ферменты, антибиотики и др.), вакцин и т. д.

МЕТАБОЛИЗМ МИКРООРГАНИЗМОВ

Метаболизм представляет собой совокупность разнообразных ферментативных реакций и соответственно химических превращений,

происходящих в микробной клетке, направленных на получение энергии, превращение простых химических соединений питательных веществ в более крупные молекулы и макромолекулярные компоненты клетки. В конечном итоге метаболизм обеспечивает воспроизведение всего клеточного материала.

Метаболизм состоит из двух противоположно направленных, но взаимосвязанных процессов — ферментативных реакций: катаболизма, или энергетического метаболизма, и анаболизма, или конструктивного метаболизма, биосинтеза.

В процессе катаболизма в результате ряда последовательных ферментативных реакций происходит расщепление крупных молекул до более простых соединений. Катаболизм сопровождается выделением свободной энергии, заключенной в структурах крупных органических молекул, и запасанием ее в форме АТФ.

Анаболизм, или конструктивный метаболизм, складывается из последовательности ферментативных реакций, обеспечивающих синтез молекулярных компонентов, из которых строится тело клетки. Процессы конструктивного метаболизма, ведущие к увеличению размеров молекул и усложнению их структуры, связаны с потреблением энергии, которая поставляется энергетическим метаболизмом. Взаимосвязь анаболизма и катаболизма выражается также в том, что на определенных этапах метаболизма имеются одинаковые промежуточные продукты, используемые в обоих процессах. Такие промежуточные продукты получили название амфиболитов (amphi — в обе стороны), а объединяющие их катаболические и анаболические пути — центральных, или амфиболических.

Исходные соединения для анаболических и катаболических реакций. Питание микроорганизмов

Метаболизм микроорганизмов характеризуется ярко выраженным разнообразием. В качестве питательных веществ и источников энергии микробы используют различные органические и неорганические соединения.

Источники углерода и типы питания. Все микроорганизмы по способу питания делятся на две группы — автотрофы и гетеротрофы — в зависимости от способности усваивать разные формы углеродсодержащих соединений.

Автотрофы (autos — сам, trophe — питание, пища, «сами себя питающие») используют в качестве единственного источника углерода для конструктивного метаболизма двуокись углерода CO_2, из которой они способны синтезировать все углеродсодержащие компоненты клетки. Гетеротрофы (heteros — другой, «питающиеся за счет других») не способны усваивать CO_2 как единственный источник углерода, а получают его из различных органических соединений, число которых чрезвычайно велико. Разные гетеротрофные микроорганизмы отличаются друг от друга по типу ассимилируемых ими органических соединений. Одни из них усваивают углерод из большого числа углеродсодержащих веществ, другие — только из каких-то определенных. К наиболее легко усвояемым источникам углерода относятся гексозы, многоатомные спирты, к трудноусвояемым — углеводоро-

ды. Многие микроорганизмы в качестве источника углерода могут использовать аминокислоты, спирты, органические кислоты и другие соединения.

Гетеротрофы для построения углеродсодержащих соединений своей клетки ассимилируют органические вещества, однако многие из них для реакций карбоксилирования включают в обмен углекислоту. Этот процесс получил название гетеротрофной ассимиляции углекислоты.

Источники энергии и доноры электронов. Установление типов питания микроорганизмов по отношению к углеродсодержащим соединениям недостаточно для характеристики всех многообразных способов использования ими питательных веществ и соответственно способов существования. Важнейшими показателями являются источники энергии и природа соединений, которые служат донорами электронов. Микроорганизмы разделяют на фототрофы (фотосинтезирующие), способные использовать энергию солнечного света, и хемотрофы (хемосинтезирующие),получающие энергию только за счет окислительно-восстановительных реакций. Фото- и хемотрофы в свою очередь подразделяются в зависимости от природы химического соединения, служащего донором электронов.

Микроорганизмы, использующие в качестве доноров электронов неорганические соединения (H_2 , H_2S, NH_3 , Fe^{2+} и др.), получили название фото- и хемолитотрофов (lithos — камень). Фото- и хемотрофы, способные в качестве доноров электронов использовать только органические соединения, называются фотооргано- и хемоорганотрофами.

Следовательно, автотрофы на основании источника энергии и источника донора электронов разделяются на фотолитоавтотрофы и фотоорганоавтотрофы. Соответственно гетеротрофы подразделяются на фотолитогетеротрофы, фотоорганогетеротрофы, хемолитогетеротрофы и хемоорганогетеротрофы. К хемоорганогетеротрофным микроорганизмам (чаще пользуются термином «хемоорганотрофы»), источником углерода для конструктивного метаболизма и донорами электронов для энергетического метаболизма которых являются органические соединения, принадлежит значительное большинство бактерий, в том числе и патогенные для человека виды.

Источники азота. Для синтеза азотсодержащих соединений — аминокислот, пуринов, пиримидинов, некоторых витаминов и соответствующих макромолекул — микроорганизмы нуждаются в доступном источнике азота. Гетеротрофные микроорганизмы используют различные азотсодержащие соединения. Одна группа гетеротрофов способна усваивать молекулярный азот воздуха (азотфиксирующие бактерии) или неорганический азот из солей аммония, нитратов или нитритов. Гетеротрофы другой группы одни азотсодержащие соединения синтезируют из солей аммония, а другие могут ассимилировать только в готовом виде. Способность микроорганизмов синтезировать то или иное соединение в конечном итоге определяется наличием в его геноме соответствующих генов, контролирующих образование определенных ферментов.

Микроорганизмы, способные синтезировать все соединения из глюкозы как единственного источника углерода и из солей аммония как

единственного источника азота, являются прототрофами. В отличие них микроорганизмы, не способные синтезировать какие-либо сое нения из глюкозы и солей аммония как единственных источ ков соответственно углерода и азота, называют ауксотрофами. Последние для роста нуждаются в тех готовых соединениях факторах роста (см. далее), которые они неспособны синтезирова Ауксотрофными микроорганизмами являются многие патогенн бактерии и бактерии, входящие в состав нормальной микрофло организма человека.

Кроме азота и углерода, для биосинтетических реакций микроор низмам необходимы соединения, содержащие фосфор, серу, а так ионы магния, кальция, калия, железа и другие микроэлементы.

Обычно гетеротрофные микроорганизмы разделяют на сапрофит и паразитов. К сапрофитам (sapros — гнилой и phyton растение) относят гетеротрофные микроорганизмы, независимые других организмов, но нуждающиеся в готовых органических соедин ниях. Значительная часть сапрофитов нуждается только в одно источнике углерода, которым может быть углевод или какое-либ другое органическое соединение. Потребности в азоте полностью удовлетворяются солями аммония, т. е. эти сапрофитные микроорга низмы по существу являются прототрофами. Другие сапрофиты не способны синтезировать некоторые органические соединения. И наконец, еще одну группу составляют сапрофиты, неспособны синтезировать многие органические соединения; они могут расти только на сложных питательных субстратах, например в молоке гниющих растениях и др.

К паразитам (parasitos — нахлебник, питающийся за счет другого) относят гетеротрофные микроорганизмы, зависимые в полу чении питательных веществ от макроорганизма. Паразиты обитают на поверхности или внутри макроорганизма и, как правило, наносят ему вред (см. «Инфекция»). Различают облигатных и факультативных паразитов. Облигатные паразиты полностью лишены способности жить вне клеток макроорганизма. Из гетеротрофных прокариотов облигатными паразитами являются риккетсии и хламидии, размножа ющиеся только внутри клеток макроорганизма. Изучение, например, метаболизма хламидий показало, что они лишены многих ферментов, не образуют АТФ, в связи с чем неспособны к собственному энергетическому метаболизму.

Факторы роста микроорганизмов. Микроорганизмы, не синтезиру ющие каких-либо веществ, для своего роста и размножения должны получать их в готовом виде. Эти вещества получили название факторов роста. Они относятся к различным классам химических соединений и неодинаковы по своему функциональному значению. Факторами роста являются аминокислоты, пурины и пиримидины и их производные, липиды, витамины, железопорфирины (гемы) и др. Знание потребно стей микроорганизмов важно для конструирования питательных сред, применяемых при лабораторной диагностике инфекционных болезней, и для культивирования микроорганизмов в вакцинно-сывороточном производстве. Потребность в каких-то определенных факторах роста может быть использована и при идентификации микроорганизмов.

Аминокислоты. Многие микроорганизмы для своего роста

нуждаются в тех или иных аминокислотах, причем некоторые из них требуют для роста одну аминокислоту, а другие — несколько. Многие аминокислоты наряду с другими факторами роста необходимы бактериям, осуществляющим гомоферментативное молочнокислое брожение, например бактериям рода Streptococcus. Особенностью конструктивного метаболизма таких бактерий являются слаборазвитые биосинтетические способности.

Пуриновые и пиримидиновые основания и их производные (аденин, гуанин, цитозин, урацил, ксантин, гипоксантин, тимин). Они являются факторами роста для некоторых микроорганизмов. В пуринах и пиримидинах нуждаются разные виды стрептококков, некоторые азотистые основания нужны для роста стафилококков и других бактерий.

Другие микроорганизмы, например отдельные виды лактобацилл, не способные синтезировать пурины и пиримидины, требуют наличия в среде нуклеозидов, так как не обладают способностью включать в состав ДНК экзогенные пурины и пиримидины. В нуклеотидах нуждаются некоторые виды микоплазм. В отличие от других факторов роста, потребность в которых обеспечивается малыми концентрациями соединений (0,001—10 мкг/мл), для обеспечения роста необходимы большие концентрации нуклеозидов и нуклеотидов (200—2000 мкг/мл).

Липиды. Для некоторых микроорганизмов в качестве факторов роста необходимо наличие в среде тех или иных липидов или их компонентов, в частности компонентов фосфолипидов. Так, для роста некоторых стрептококков, лактобацилл, микоплазм нужны жирные кислоты, лактобацилл — эфиры жирных кислот. Микоплазмы (все виды рода Mycoplasma) зависимы от наличия в среде культивирования холестерина или других стеринов; потребность в стеринах отличает микоплазмы от других прокариотов. Отдельные микроорганизмы неспособны синтезировать инозит и холин — компоненты фосфолипидов, но нуждаются в них как в факторах роста.

Витамины. Многочисленной группой факторов роста являются различные витамины. Они входят в состав коферментов или простетических групп ферментов. Наиболее требовательны к наличию витаминов в культуральной среде бактерии, осуществляющие гомоферментативное молочнокислое брожение, например некоторые виды лактобацилл и стрептококков; они нуждаются в нескольких витаминах. Многие бактерии для своего роста требуют наличия какого-то одного витамина.

Никотиновая кислота и ее производные являются факторами роста для многих микроорганизмов, в частности для Corynebacterium diphtheriae и др. Никотиновая кислота входит в состав коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), участвующих в окислительно-восстановительных реакциях.

Рибофлавин (витамин B_2) входит в состав флавиннуклеотидов — флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавинмононуклеотида (ФМН) и является фактором роста для ряда бактерий — стрептококков, лактобацилл и др.

Тиамин (витамин B_1) входит в состав тиаминпирофосфата, участвующего в процессах декарбоксилирования. Он — фактор роста

для многих микроорганизмов (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, бактерий рода Brucella и др.). Для роста некоторых штаммов возбудителей гонореи тиамин требуется в виде пирофосфата.

Пантотеновая кислота является составляющей кофермента А (КоА) и фактором роста для некоторых видов стрептококка, лактобацилл, возбудителя столбняка. Большинство бактерий, для которых требуется этот витамин, потребность удовлетворяет свободной пантотеновой кислотой; в редких случаях фактором роста является КоА.

Пиридоксин (витамин B_6) — фактор роста для некоторых видов стрептококков, лактобацилл и других бактерий. Производное пиридоксина — пиридоксальфосфат — является простетической группой ферментов, участвующих в трансаминировании.

Витамин B_{12} служит фактором роста для некоторых микроорганизмов, производные витамина B_{12} — кобамидные коферменты — играют важную роль в некоторых внутримолекулярных перестройках.

Факторами роста для ряда бактерий являются также биотин и фолиевая кислота.

Гемы, являющиеся компонентами цитохромов, каталазы и пероксидазы, необходимы для роста Haemophilus influenzae, некоторых штаммов Mycobacterium tuberculosis. Гемин стимулирует рост многих видов рода Bacteroides.

Транспорт питательных веществ

Для обеспечения энергетических и биосинтетических потребностей микроорганизмов необходимо наличие в окружающей их среде питательных веществ. Микроорганизмы используют питательные вещества только в виде относительно небольших молекул. Сложные органические вещества (белки, полисахариды и др.) могут служить источником питания только после их предварительного гидролиза до более простых соединений. Основным компонентом клетки, осуществляющим транспорт питательных веществ и выход из клетки продуктов метаболизма, является цитоплазматическая мембрана (ЦПМ).

Питательные вещества проникают в клетку несколькими способами. Один из способов — *пассивная диффузия*, когда концентрация в среде значительно превышает концентрацию вещества в клетке. Таким путем проникает очень ограниченное количество веществ.

С помощью пермеаз некоторые соединения транспортируются в клетку, если концентрация транспортируемого вещества в среде значительно превышает концентрацию его в клетке. Такой процесс транспорта получил название *облегченной диффузии*. Таким путем транспортируется, например, глицерин у E. coli. Проникновение в клетку вещества путем облегченной диффузии не требует расхода энергии.

Большинство веществ переносится в клетку путем *активного транспорта*, который осуществляется благодаря наличию специфических механизмов с помощью пермеаз, локализованных в ЦПМ, и требует затраты энергии. При активном транспорте питательное вещество может проникать в клетку и в случае, если концентрация его в клетке значительно превышает концентрацию в среде. Если в процессе

переноса происходит химическая модификация питательного вещества, то такой способ переноса называют транслокацией химических групп. Примером такого способа транспорта является перенос многих углеводов в микроорганизмы (E. coli, Staph. aureus и др.), когда в процессе транспорта углевод фосфорилируется при участии определенных ферментов. Процесс транслокации химических групп сходен с активным транспортом.

Ферменты

В основе метаболических реакций, протекающих в клетке, лежит деятельность ферментов — самого крупного и высокоспециализированного класса белков. Функционально ферменты являются биокатализаторами, отличаются от других катализаторов исключительной эффективностью и высокой специфичностью как в отношении природы катализируемой реакции, так и в отношении структуры субстрата. Ферменты обеспечивают протекание реакций в физиологических условиях. Строение ферментов, механизм их каталитического действия, кинетика ферментативных реакций и другие вопросы изучаются в курсе биохимии.

Микроорганизмы синтезируют самые разнообразные ферменты, которые принадлежат к шести известным классам: оксидоредуктазам, трансферазам, лиазам, гидролазам, изомеразам и лигазам. Ферментный состав любого микроорганизма определяется его геномом и является достаточно постоянным признаком. В этой связи определение тех или иных ферментов приобрело важное значение при дифференцировке и идентификации различных микроорганизмов, особенно бактерий. Вместе с тем некоторые ферменты (нейраминидаза, гиалуронидаза, коагулаза и др.) способствуют проявлению патогенных свойств различными возбудителями инфекционных болезней человека.

Ферменты, образуемые микроорганизмами, локализуются в клетке в цитоплазме или в периплазматическом пространстве, либо связаны с теми или иными структурами клетки, либо выделяются в окружающую среду. На этом основано деление ферментов микроорганизмов на эндо- и экзоферменты. Эндоферменты функционируют в клетке; экзоферменты, выделяясь в окружающую среду, расщепляют макромолекулы до более простых веществ, способных транспортироваться в клетку.

Внутриклеточные функционально связанные ферменты часто образуют мультиферментные комплексы. Одни ферменты, растворенные в цитоплазме, функционируют независимо друг от друга. Другие ферменты тесно связаны друг с другом, обеспечивают протекание метаболических реакций в определенной последовательности. Отдельные ферменты объединены друг с другом структурно и локализуются в компонентах клетки. Примером такого структурного объединения являются ферменты дыхательной цепи, многие из которых связаны с ЦПМ.

Функциональная активность ферментов и скорость ферментативных реакций во многом зависят от условий, в которых находится данный микроорганизм, и прежде всего от температуры среды, ее pH и ряда других факторов. Оптимальная температура среды или оптимальное значение ее pH для роста микроорганизмов определяется, по-видимому,

суммарным влиянием этих факторов на сотни ферментативных реакций, происходящих в клетке. Для многих патогенных микроорганизмов оптимальное значение pH среды близко к нейтральному (7,0) или слабощелочному значению (7,2—7,4); некоторые бактерии, например холерный вибрион, являются щелочелюбивыми.

Ферменты микроорганизмов, синтезирующиеся с постоянной скоростью и присутствующие в клетке всегда в постоянных концентрациях, называются конститутивными. К ним относятся ферменты гликолитического пути. Ферменты, концентрация которых резко изменяется в зависимости от наличия или отсутствия субстрата, называются индуцибельными. Примером индуцибельных ферментов являются ферменты транспорта и катаболизма лактозы — галактозидпермеаза, β-галактозидаза и галактозидацетилтрансфераза. В отсутствие лактозы они находятся в клетке в следовых концентрациях, при наличии сахара количество их резко возрастает, происходит индукция синтеза ферментов.

Конструктивный метаболизм

Биосинтез углеводов. Микроорганизмы синтезируют моно-, олиго- и полисахариды и другие соединения, в состав которых входят углеводы. Если в культуральной среде присутствует глюкоза, то она может использоваться для синтеза компонентов клетки, являющихся ее производными, а также других сахаров. Гетеротрофы обладают способностью синтезировать глюкозу из C_2- и C_3-соединений, а автотрофы — из CO_2, т. е. одноуглеродного соединения.

У автотрофов глюкоза из углекислоты синтезируется в цикле Кальвина, основной реакцией которого является образование из CO_2 и рибулозо-1,5-дифосфата 3-фосфоглицериновой кислоты; из нее путем серии последовательных превращений происходит образование глюкозы. При этом процессе, так же как при биосинтезе глюкозы, у гетеротрофов из C_2- и C_3-соединений используются в основном реакции, протекающие при катаболизме глюкозы в гликолитическом пути, но идущие в обратном направлении. В связи с тем что некоторые реакции этого пути необратимы, у микроорганизмов имеются ферментативные реакции, позволяющие обходить необратимые реакции гликолитического пути.

У прокариотов широко развита способность к взаимопревращениям сахаров. Как правило, осуществляется взаимопревращение не свободных сахаров, а их нуклеозиддифосфопроизводных. Например, глюкозо-1-фосфат может реагировать с УТФ, образуя УДФ-глюкозу с высвобождением неорганического пирофосфата. УДФ-глюкоза может подвергаться метаболическим превращениям с образованием ряда других фосфосахара и вступать в реакции взаимопревращения. Дидезоксисахара, например, у Salmonella typhimurium образуются из ЦДФ-глюкозы. Олиго- и полисахариды синтезируются путем присоединения остатков сахаров от нуклеозиддифосфосахаров к акцепторной молекуле.

Биосинтез аминокислот. Бактерии и другие прокариоты не могут усваивать непосредственно белковые молекулы. Эти молекулы предварительно расщепляются экзоферментами — протеазами и пептидазами, продуцируемыми многими микробами. Образовавшиеся олигопептиды

и аминокислоты путем активного транспорта проникают внутрь клетки. У микоплазм пептидазы, гидролизующие пептиды, локализованы в ЦПМ. Поступившие в клетку аминокислоты либо включаются в метаболические пути биосинтеза, либо подвергаются расщеплению.

Большинство прокариотов, за небольшим исключением, способно синтезировать все аминокислоты. Биосинтез аминокислот, являющийся первым этапом белкового синтеза, представляет наглядный пример связей катаболических и анаболических путей метаболизма. Предшественниками для биосинтеза аминокислот являются продукты катаболизма (пируват, α-кетоглутарат, фумарат) и пентозофосфатного цикла. Для биосинтеза аминокислот нужны и молекулы АТФ.

При образовании аминокислот азот вводится в молекулу предшественника на последних этапах биосинтеза при помощи реакций аминирования и переаминирования. Перевод неорганического азота в органический происходит через предварительное образование ионов аммония, которые включаются в состав органических соединений. Только несколько аминокислот образуется путем прямого аминирования: L-аланин, L-аспарагиновая и L-глутаминовая кислоты, L-глутамин. Остальные аминокислоты образуются путем переаминирования. В этом случае донором аминогруппы является одна из этих кислот.

Микоплазмы и спирохеты синтезируют не все аминокислоты. Поэтому они растут только на сложных питательных средах.

Облигатные внутриклеточные паразиты — хламидии и риккетсии — имеют редуцированные метаболические пути, хотя они обладают ферментами, участвующими в утилизации готовых продуктов. Риккетсии синтезируют только некоторые аминокислоты; готовые аминокислоты они включают в белок.

Биосинтез липидов. Липиды микроорганизмов включают жирные кислоты, фосфолипиды, воск, терпены, каротиноиды и витамины.

Микроорганизмы содержат длинноцепочечные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Биосинтез жирных кислот с четным числом углеродных атомов происходит в результате последовательного присоединения к молекуле ацетил-КоА двууглеродного остатка от малонил-КоА. Синтез малонил-Коа у разных микроорганизмов может протекать разными путями. Один из них — карбоксилирование ацетил-КоА; катализатором при этом является биотинсодержащий фермент ацетил-КоА-карбоксилаза.

Отличительная особенность биосинтеза жирных кислот — участие в нем так называемых ацетилпереносящих белков (АПБ), переносчиков ацильных групп. В ходе биосинтеза к ним присоединяются ацилпроизводные промежуточные продукты с образованием тиоэфиров. Последовательное наращивание двууглеродных остатков через ряд промежуточных продуктов ведет к образованию C_{16} — C_{18}-жирных кислот.

Суммарной реакцией биосинтеза пальмитиновой кислоты является реакция, при которой одна молекула ацетил-КоА и 7 молекул малонил-КоА конденсируются с образованием одной молекулы пальмитиновой кислоты:

$$\text{ацетил-КоА} + 7\,\text{малонил-КоА} + 14\,\text{НАДФ} \cdot \text{Н} + 14\,\text{H}^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH} + 7\,\text{CO}_2 + 8\,\text{КоА} + 14\,\text{НАДФ}^+ + 6\,\text{H}_2\text{O}.$$

Некоторые бактерии образуют жирные кислоты, содержащие 24—30 углеродных атомов. Жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов образуются в результате предварительной конденсации пропионил-АПБ с малонил-АПБ.

У многих микроорганизмов имеются ненасыщенные жирные кислоты, содержащие двойные связи. Образование двойных связей у разных микроорганизмов происходит различными путями. В аэробных условиях образование двойной связи требует кислорода. Например, пальмитолеиновая кислота образуется из пальмитил-КоА:

$$\text{пальмитил-КоА} + \text{O}_2 + \text{НАДФ} \cdot \text{H}_2 \rightarrow \text{пальмитолеил-КоА} + \text{H}_2\text{O} + \text{НАДФ}^+.$$

В анаэробных условиях двойная связь образуется в результате дегидратации одного промежуточных продуктов биосинтеза.

Некоторые бактерии синтезируют циклопропановые жирные кислоты. Они образуются из ненасыщенных жирных кислот путем добавления одного C_1-звена по двойной связи.

Микоплазмы не способны синтезировать некоторые жирные кислоты, но нуждаются в них для своего роста.

Центральную роль в биосинтезе фосфолипидов занимает цитидиндифосфатдиглицерид, являющийся непосредственным предшественником фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилглицеролфосфата. Остальные основные фосфолипиды образуются путем ферментативных превращений этих соединений. Так, фосфатидилэтаноламин образуется из фосфатидилсерина, фосфатидилглицеролфосфат является предшественником фосфатидилглицерина и кардиолипина (дифосфатидилглицерина).

Ионный обмен у бактерий

Для роста и размножения бактерий необходимы неорганические ионы. Одни из них, например ионы аммония, могут использоваться бактериями в качестве единственного источника азота. Ионы K^+ бактерии используют для биосинтеза белка, поскольку они необходимы для связывания тРНК с рибосомами, образования комплекса иРНК с рибосомами и поддержания функциональной активности рибосом и структуры полисом.

Поступление ионов K^+ в бактерии, например в клетки E. coli, зависит от функционирования специфических транспортных белков. Одни из этих белков осуществляют непосредственное проникновение в клетку, а другие способствуют внутриклеточному удержанию этих ионов. Благодаря высокой внутриклеточной концентрации ионов K^+ бактерии поддерживают высокое внутриклеточное давление.

Потребность бактерий в ионах Mg^{2+} определяется их способностью быть кофактором многих ферментов. Ионы магния важны для стабилизации ряда ферментативных ансамблей, например РНК-полимеразы, а также рибосом. Железо выполняет в бактериях роль кофактора для ряда ферментативных процессов, входит в состав цитохромов и других гемопротеидов.

Бактерии активно утилизируют из питательной среды анионы серы и фосфата для синтеза соединений, содержащих в своем составе эти элементы (серосодержащие аминокислоты, фосфолипиды и др.).

Мир микробов очень разнообразен, и многие неорганические элементы выполняют особую роль. Существует группа железобактерий, окисляющих Fe^{2+} в Fe^{3+}, в результате чего выделяется энергия, которая расходуется для фиксации CO_2 из воздуха. Серные бактерии обеспечивают себя энергией за счет окисления восстановленных серосодержащих соединений. Наконец, азотфиксирующие бактерии используют азот атмосферы для синтеза биополимеров.

Энергетический метаболизм (биологическое окисление)

Для синтеза структурных компонентов микробной клетки и поддержания процессов жизнедеятельности наряду с питательными веществами требуется достаточное количество энергии. Эта потребность микроорганизмов удовлетворяется за счет биологического окисления, в результате которого происходит синтез молекул АТФ, представляющих собой универсальный источник энергии.

Одни микроорганизмы — аэробы — для получения энергии нуждаются в свободном доступе кислорода, так же как животные и высшие растения. Другие микроорганизмы — анаэробы — получают энергию без доступа свободного кислорода путем расщепления питательных веществ. Некоторые аэробы не могут жить и размножаться в отсутствие молекулярного кислорода, поскольку они используют его в качестве конечного акцептора электронов. Это строгие аэробы. Отдельные анаэробы не переносят присутствия даже следов кислорода, который для них является ядом. К ним относятся облигатные (строгие) анаэробы — возбудители брожения, патогенные клостридии (возбудители столбняка, ботулизма и др.). Наконец, существуют микроорагнизмы, которые могут расти и размножаться как в присутствии кислорода воздуха, так и без него. Это факультативные анаэробы, к которым относятся многие патогенные бактерии.

Независимо от того, к какому типу принадлежат те или иные микроорганизмы, сущность энергетического метаболизма едина. Она состоит в получении энергии, образующейся в процессе биологического окисления как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Поэтому термин «биологическое окисление» более точно соответствует содержанию процесса получения энергии микроорганизмами, чем термин «дыхание». Конечным результатом биологического окисления является образование макроэргических соединений — молекул АТФ, в которых происходят накопление и консервирование энергии. Молекулы АТФ образуются двумя метаболическими путями — субстратным фосфорилированием и окислительным фосфорилированием.

А. Получение энергии путем субстратного фосфорилирования. Процессы брожения

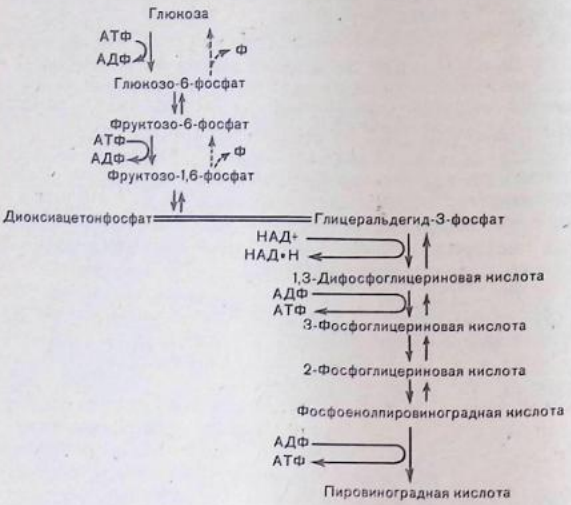
Для получения энергии микроорганизмы расщепляют гексозы (глюкозу) гликолитическим, гексозомонофосфатным и 2-кето-3-дезокси-6-фосфоглюконатным путями (КДФГ).

1. Гликолитический путь (Эмбдена — Мейергофа — Парнаса). Из курса биохимии известно, что в результате расщепления глюкозы в процессе гликолиза расходуется две, а синтезируется четыре молекулы АТФ. Таким образом, общий выход составляет 2 молекулы АТФ и 2 молекулы НАД $\cdot$ H_2.

В процессе гликолиза синтез АТФ происходит на уровне превращения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты в 3-фосфоглицериновую кислоту и фосфоенолпировиноградной кислоты в пировиноградную кислоту (схема 1).

Подобные реакции фосфорилирования, непосредственно связанные с переносом фосфата с промежуточного продукта на АДФ, называются субстратным фосфорилированием. Дальнейшие пути превращения пировиноградной кислоты предопределяются метаболическими особенностями анаэробных микроорганизмов, вызывающих брожение, в ходе которых образуются молекулы АТФ. С биохимической точки зрения брожение — это способ получения энергии в анаэробных условиях в результате окислительно-восстановительных реакций, в которых органические соединения функционируют как доноры и акце-

Схема 1. Реакции гликолитического расщепления глюкозы.



пторы электронов. Основным «горючим» материалом при брожении являются гексозы. Вместе с тем некоторые микроорганизмы способны извлекать энергию при сбраживании пентоз, жирных кислот и аминокислот.

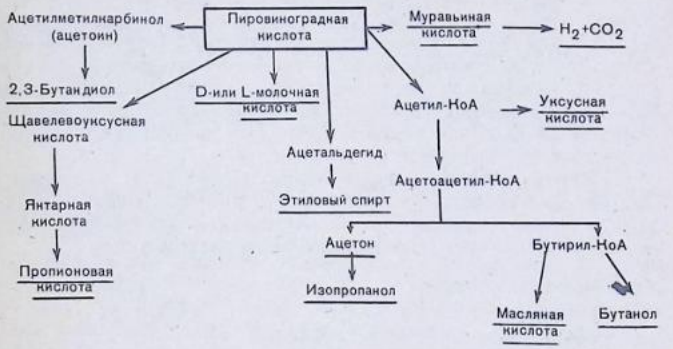
В зависимости от образования основных конечных продуктов различают несколько типов брожения: молочнокислое, муравьинокислое, маслянокислое, пропионокислое, которые вызываются соответствующими микроорганизмами.

Молочнокислое брожение. Возбудителем данного типа брожения являются бактерии родов Lactobacillus, Streptococcus, Bifidobacterium и др., которые способны образовывать из пировиноградной кислоты молочную кислоту. При этом в одних случаях образуется только один основной продукт — молочная кислота (гомоферментативное брожение, биохимической основой которого является гликолитический путь), в других наряду с молочной кислотой образуются побочные продукты (спирт, ацетон и др.), количество которых может превосходить содержание основного продукта. Биохимической основой такого типа брожения является гексозомонофосфатный или фосфоглюконатный путь.

Молочнокислые бактерии обладают слабой биосинтетической способностью, поскольку почти весь углерод, поступающий в их клетки, расходуется в процессе брожения. Данные бактерии являются множественными ауксотрофами, так как не способны сами синтезировать многие аминокислоты, компоненты нуклеиновых кислот и витамины.

Муравьинокислое брожение. Этот тип брожения характерен для представителей семейства Enterobacteriaceae. Одним из

Схема 2. **Пути превращения пировиноградной кислоты до конечных продуктов брожения у разных бактерий (конечные продукты брожения подчеркнуты).**



конечных продуктов брожения является муравьиная кислота, но наряду с ней образуются и другие кислоты, в основном молочная и уксусная, а также другие продукты. В связи с этим данный тип брожения называют также смешанным. Образование кислот определяют в культуральной среде с помощью индикаторов, признак кислотообразования имеет диагностическое значение. У некоторых видов бактерий муравьиная кислота расщепляется до газа (H_2 и CO_2), что также используется в практике идентификации культур.

Некоторые бактерии, например бактерии родов Enterobacter и Serratia, при сбраживании глюкозы из пировиноградной кислоты образуют небольшое количество кислых продуктов и ацетилметилкарбинол (ацетоин), который превращается в 2,3-бутандиол. Эти два соединения в данном случае являются основными продуктами брожения. Такой вариант муравьинокислого брожения называют бутандиоловым. Образование ацетоина определяется в реакции Фогеса — Проскауэра, используемой для идентификации данных бактерий.

М а с л я н о к и с л о е б р о ж е н и е. Характерно для бактерий рода Clostridium. Одним из основных продуктов брожения является масляная кислота (схема 2); при этом образуются также уксусная кислота, CO_2 и молекулярный водород.

Некоторые виды клостридий наряду с масляной кислотой и другими кислотами образуют спирты: этанол, изопропанол, бутанол, а также ацетон. Такой тип брожения называют ацетонобутиловым.

Clostridium botulinum способны сбраживать белки и аминокислоты. Конечными продуктами такого брожения являются уксусная и молочная кислоты, NH_3 и H_2.

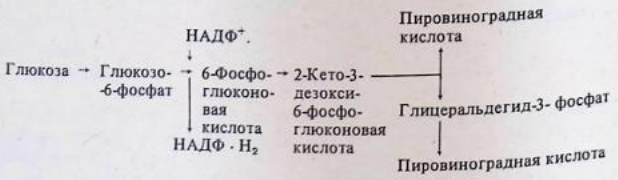
Образование пропионовой кислоты из пирувата как конечного продукта брожения характерно для бактерий рода Propionibacterium. Такой тип брожения называют пропионовокислым.

Многие бактерии при сбраживании углеводов образуют наряду с другими продуктами этиловый спирт, но, как правило, он не является основным продуктом. Только у бактерий Zymomonas mobilis этанол есть

главный продукт брожения, но основой брожения в данном слу
является кетодезоксифосфоглюконатный путь.

2. Фосфоглюконатный, или гексозомонофосфатный (ГМФ), пу
Этот путь расщепления глюкозы характерен для большинст
микроорганизмов. Последовательность реакций ГМФ-пути у бакте
идентична той, которая имеет место в клетках высших организмо
Основным значением этого пути является подготовка метаболитов д
биосинтеза нуклеиновых кислот. Кроме того, этот путь обеспечива
образование большой части НАДФ · H_2 , необходимого клетке д
различных биосинтетических реакций.

3. Кетодезоксифосфоглюконатный (КДФГ) путь (Энтнера-
Дудорова). Некоторые гетеротрофы расщепляют глюкозу КДФГ-п
тем, который отсутствует у высших организмов. Такое расщепле
глюкозы происходит в следующей последовательности:



Таким образом, пировиноградная кислота образуется в данно
случае двумя путями: при расщеплении 2-кето-3-дезокси-6-фосфоглюко
новой кислоты и при окислении глицеральдегид-3-фосфата, так же ка
гликолитическим путем. При расщеплении глюкозы КДФГ-путе
образуется по одной молекуле АТФ, НАД · H_2 и НАДФ · H_2 .

Бактерии, расщепляющие глюкозу КДФГ-путем, не имею
ферментов, необходимых для образования из пировиноградной кисло
ты молочной, муравьиной и других кислых продуктов (так называемы
смешанных кислот). Образующиеся при этом глюконовая кислота и е
производные, а также кислоты ЦТК являются слабыми, изменение р
среды может быть установлено только специальными тестами. Пр
расщеплении сахаров КДФГ-путем не образуется также и газа.

КДФГ-путь функционирует в основном у аэробных микроорга
низмов, например у бактерий рода Pseudomonas и некоторых други
(хотя имеются исключения), в связи с чем его называют «аэробным»,
метаболизм бактерий, использующих в основном этот путь,
окислительным. Гликолитический путь присущ облигатным и фа
культативным анаэробам. Метаболизм бактерий, использующий этот
путь для расщепления сахаров, называют бродильным.

Многие микроорганизмы, помимо глюкозы, могут усваивать
различные другие моносахариды, а также ди-, три- и олигосахариды
которые после определенных катаболитических превращений включа
ются в тот или иной путь расщепления глюкозы. Наряду с этим имеется
группа бактерий, например бактерии рода Moraxella, которые вообще н
используют углеводов. У таких бактерий источником углерода и эне
ргии являются некоторые органические кислоты, спирты и аминокисло
ты.

Таким образом, при субстратном фосфорилировании из глюкозы

или других источников углерода бактерии получают лишь незначительную часть энергии. Образующиеся продукты брожения в анаэробных условиях не могут использоваться клеткой и выводятся из нее, хотя в них, например в молочной кислоте, сохраняется еще значительное количество энергии, имевшейся в исходном продукте. Количество высвобождающейся энергии значительно увеличивается при окислении глюкозы до CO_2 и воды, если конечным акцептором электронов является кислород. Это достигается при последующих превращениях пировиноградной кислоты в процессе биологического окисления.

Б. Получение энергии путем окислительного фосфорилирования

Пировиноградная кислота, образующаяся при одном из путей расщепления сахаров, окисляется при участии полиферментного комплекса и кофакторов (КоА, НАД, ФАД, тиаминпирофосфат, липоевая кислота) до ацетил-КоА («активированная уксусная кислота»). Последний при взаимодействии с щавелевоуксусной кислотой включается в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). ЦТК осуществляет две важные функции. В реакциях цикла происходит расщепление ацетильных групп с высвобождением CO_2 и четырех пар атомов водорода, которые присоединяются к НАД, НАДФ и ФАД, восстанавливая их до НАД · H_2, ФАД · H_2 и НАДФ · H_2. В то же время в ЦТК образуется ряд предшественников для реакций биосинтеза, в связи с чем большинство ферментов цикла имеется и у строгих анаэробов (они не имеют фермента, катализирующего превращение α-кетоглутаровой кислоты в янтарную). В ЦТК вовлекаются также продукты катаболизма жирных кислот и многих аминокислот.

Все аэробные и факультативно анаэробные микроорагнизмы имеют дыхательную цепь, локализованную в ЦПМ. Перенос электронов от органического субстрата на молекулярный кислород осуществляется пиридинзависимыми дегидрогеназами, коферментом которых является НАД, флавинзависимыми дегидрогеназами, у которых роль простетической группы играют ФАД или ФМН, хинонами (наиболее распространен убихинон, или KoQ) и цитохромами, содержащими железопорфириновые простетические группы. Дыхательная цепь прокариотов различается в зависимости от видовой принадлежности по составу промежуточных переносчиков (хиноны и цитохромы) и терминальными оксидазами. На состав дыхательной цепи оказывают влияние физиологические условия: стадия развития культуры, состав питательной среды, природа конечного акцептора электронов.

Процесс переноса электронов сопряжен с окислительным фосфорилированием, в результате которого освобождающаяся на отдельных участках дыхательной цепи энергия запасается в форме энергии фосфатной связи АТФ. Обычно об окислительном фосфорилировании судят на основании измерения величины Р/О (число молей неорганического фосфата, перешедших в органическую форму, в расчете на каждый поглощенный атом кислорода). У высших организмов это число, как правило, равно 3, у многих бактерий — 1 или 2, что объясняют мень-

шим числом точек сопряжения переноса электронов с фосфорилирова нием. Механизмы образования АТФ и энергетического сопряжения пр переносе электронов изучаются в курсе биохимии.

Некоторые бактерии (в основном факультативные анаэробы) в качестве конечного акцептора электронов в анаэробных условиях могу использовать нитраты с образованием молекулярного азота, окиси или закиси азота. Этот процесс называют денитрификацией. У многи микроорганизмов, в частности у E. coli, способных использовать нитрат в качестве конечного акцептора электронов, цепь переноса электронов, по-видимому, та же, но цитохромоксидаза заменяется нитратредукта зой.

У бактерий распространены также системы окисления субстратов, связанные не с цитохромами, а с флавиновыми оксидазами, содержащи ми в качестве простетической группы ФАД, который осуществляет взаимодействие субстрата с молекулярным кислородом. Водород в $ФАДН_2$ может непосредственно передаваться O_2 с образованием H_2O_2, которую аэробные микроорганизмы расщепляют с помощью каталазы. Накопление перекиси водорода у анаэробов, не имеющих каталазы, приводит к задержке роста клеток и к их гибели.

ПИГМЕНТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

В процессе жизнедеятельности многие микроорганизмы способны синтезировать пигменты. Синтез их детерминирован генетически, в связи с чем признак пигментообразования можно использовать в качестве теста для идентификации некоторых микроорганизмов.

Пигменты микроорганизмов классифицируют по их химическому составу и растворимости в разных растворителях. По химическому составу пигменты подразделяются на каротиноидные, хиноновые, меланиновые, пиррольные и феназиновые.

Каротиноидные пигменты имеют красный, оранжевый или желтый цвет. Они растворяются в жирорастворителях, синтезируются различными микроорганизмами: микобактериями, сарцинами, некоторыми актиномицетами и др. Эти пигменты предохраняют микроорганизмы от действия ультрафиолетовых лучей.

Хиноновые пигменты желтого цвета; их образуют микобактерии туберкулеза.

Меланиновые пигменты черного или коричневого цвета. Их характерной особенностью является нерастворимость в воде и даже в сильных кислотах. Они синтезируются Bacteroides niger и др.

К пирроловым пигментам относится продигиозин ярко-красного цвета, образуемый бактериями Serratia marcescens. Сходные с продигиозином пигменты синтезируются некоторыми актиномицетами.

В группу феназиновых пигментов входит пиоцианин, который продуцируется Pseudomonas aeruginosa. Пигмент растворим в воде, в связи с чем питательная среда, на которой растут колонии этого микроорганизма, окрашивается в сине-зеленый цвет. Данный пигмент меняет свою окраску в зависимости от pH среды. В нейтральной и щелочной средах он имеет сине-зеленый цвет, а в кислой среде — красный.

Пигменты микроорганизмов относятся к так называемым вторичным метаболитам, роль которых в биосинтезе определена нечетко.

СВЕТЯЩИЕСЯ И АРОМАТОБРАЗУЮЩИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Некоторые микроорганизмы (бактерии, вибрионы, грибы) обладают способностью светиться (люминесцировать). Они составляют группу светящихся бактерий, которые вызывают свечение чешуи рыб, высших грибов, гниющих деревьев, пищевых продуктов. Большинство светящихся бактерий принадлежит к морским видам, но в то же время они являются галофильными микробами, которые способны размножаться при повышенной концентрации солей. Немногие бактерии обитают в пресной воде. Все светящиеся бактерии относятся к аэробным микроорганизмам. Свет, испускаемый ими, варьирует как по силе, так и по цвету. Механизм свечения связан с освобождением энергии в процессе биологического окисления субстрата данными микробами.

Свечение пищевых продуктов (мясо, рыба) наблюдается при обсеменении их светящимися бактериями. С санитарно-гигиенической точки зрения такие продукты вполне безвредны для человека. Более того, свечение микроорганизмов свидетельствует об отсутствии в этих продуктах процесса гниения, поскольку свечение прекращается при развитии гнилостных микроорганизмов.

Некоторые микробы вырабатывают летучие ароматические вещества, например уксусноэтиловый и уксусноамиловый эфиры, которые придают аромат вину, пиву, молочнокислым продуктам и т. д. Они используются в производстве этих продуктов. Так, в молочной промышленности применяется Leuconostoc cremoris.

РОСТ И РАЗМНОЖЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

Под ростом клетки понимают координированное воспроизведение всех клеточных компонентов и структур, ведущее в конечном итоге к увеличению массы клетки. Термин «размножение» означает увеличение числа клеток популяций. Размножение микроорганизмов происходит либо путем поперечного деления, возникающего в процессе роста, либо, что встречается реже, почкованием, либо путем образования спор. Большинство прокариотов размножается поперечным делением.

Из всех процессов, происходящих при росте клетки, наиболее важным является воспроизведение нуклеоида, содержащего всю генетическую информацию, необходимую для жизнедеятельности клетки.

Нуклеоид прокариотов представлен в виде суперспирализованной и достаточно плотно уложенной молекулы ДНК. Для расшифровки процессов репликации ДНК решающее значение имели обнаружение полуконсервативного способа репликации ДНК и установление связи нуклеоида с ЦПМ клетки. Благодаря этой связи обеспечиваются надежность процесса репликации и правильность расхождения (сегрегации) вновь реплицировавшихся дочерних молекул.

По современным представлениям, ДНК нуклеоида прокариотов является самореплицирующейся структурой, названной репликоном. Репликонами являются и другие способные к самостоятельной репликации генетические структуры, например плазмиды. Воспроизведение репликонов должно осуществляться по крайней мере двумя категориями молекулярных комплексов: инициаторами репликации и ферментами репликации. Репликация ДНК реализуется ферментами

ДНК-полимеразами. У бактерий обнаружено наличие трех ДНК-по мераз: I, II и III. ДНК-полимераза III является основным фермент репликации. Репликация начинается в определенной точке (локусе) Д и происходит одновременно в двух противоположных направлени Заканчивается репликация также в определенном месте ДНК.

Синтез дочерних цепей ДНК идет ступенчато, короткими фрагментами, равны 1000—2000 нуклеотидов. Образовавшиеся фрагменты «сшиваются» полинуклеотид газой.

Условно репликацию можно разделить на три периода: период инициации синтеза, риод синтеза и период терминации репликации. В процессе инициации участв продукты нескольких генов, одним из основных является продукт гена dna A. Чтобы обеих цепях ДНК могли синтезироваться дочерние цепи, цепи родительской ДНК в ме синтеза должны разъединиться, или расплестись. Расплетание ДНК в клетке при репл кации происходит с помощью расплетающих белков. При разъединении цепей ДН наблюдается устранение суперспирализации цепей ДНК, которую осуществляют бел устраняющие суперспиральные витки. Когда цепи разъединяются, в месте начала синте образуется так называемая вилка репликации.

Особенностью синтеза ДНК является необходимость в затравке — коротком учас ДНК, без которого невозможен синтез, так как ДНК-полимераза не начинает синтез, а р ращивает уже имеющиеся короткие участки затравки. Затравкой для синтеза ДНК служ короткий фрагмент РНК. В период инициации фермент РНК-полимераза строит эт короткий фрагмент из 50—100 нуклеотидов. Сразу же после синтеза инициирующей РН начинается синтез ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы III. Синтез ДНК ид только в направлении 5′→3′, в связи с чем невозможна одновременная репликация обе цепей, так как цепи ДНК антипараллельны. Вначале синтез новой нити ДНК происход на матрице одной родительской нити, затем начинается синтез ДНК по матрице втор родительской нити. Участок РНК-затравки вырезается, а образовавшиеся пробе достраиваются с помощью ДНК-полимеразы I.

После того как в вилке репликации синтезируются обе дочерние цепи, расплетающ белки разъединяют следующий участок и репликационная вилка движется дальш Заканчивается репликация в точке терминации. Вновь синтезированные молекулы ДН постепенно расходятся (сегрегируют) в образующиеся дочерние клетки.

По окончании репликации начинается сложный комплекс процессов ведущих к образованию межклеточной перегородки. Вначале с обе сторон клетки происходит врастание двух слоев ЦПМ. Затем межд ними синтезируется пептидогликан и формируется перегородк состоящая из двух слоев мембраны и пептидогликана (см. рис. 8 Процесс образования межклеточной перегородки чувствителен к дей твию ряда антибиотиков, ингибирующих синтез пептидогликана.

В период репликации ДНК и образования перегородки клет непрерывно растет. В это время происходят синтез пептидогликана ЦПМ, образование новых рибосом и соединений, составляющи цитоплазму клеток. На последней стадии дочерние клетки отделяются друг от друга. В этот период в месте перегородки у грамотрицательны бактерий синтезируется наружная мембрана, которая встраивается между двумя слоями пептидогликана межклеточной перегородки. У некоторых бактерий процесс разделения идет не до конца, в результате образуются цепочки клеток.

Спирохеты и риккетсии, как и другие бактерии, размножаются путем бинарного деления клеток.

Актиномицеты сем. Actinomycetaceae размножаются путем фрагме нтации нитевидных клеток с образованием палочковидных и кокко видных клеток. Представители сем. Streptomycetaceae образуют возду шные гифы (спороносцы), от которых отшнуровываются споры, служащие для размножения. Спороносцы могут быть прямыми,

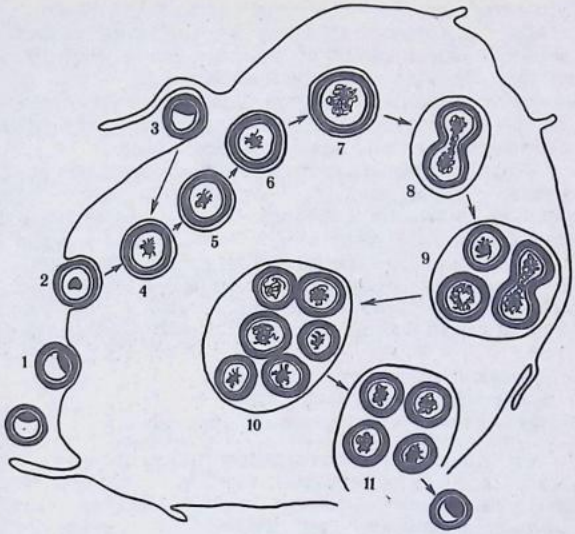


Рис. 19. Схема цикла развития хламидий.

1 — адсорбция элементарного тельца на плазмалемме клетки хозяина; 2, 3 — проникновение в клетку путем эндоцитоза (пиноцитоза); 4 — элементарное тельце в фагоцитарной вакуоле; 5—7 — реорганизация элементарного тельца через переходную форму в ретикулярное тельце; 8 — бинарное деление ретикулярного тельца; 9 — образование цитоплазматического включения (микроколоний хламидий); 10 — образование промежуточных телец и их превращение в элементарные тельца; 11 — выход инфекционных элементарных телец из клетки.

волнистыми, спиральными. У некоторых актиномицетов (ряд Actinoplanes и др.) образование спор происходит в спорангиях.

Хламидии при размножении проходят определенный цикл развития, чем отличаются от других прокариотов. Элементарное тельце хламидий при попадании в чувствительную клетку путем эндоцитоза внутри вакуоли преобразуется в вегетативные формы — так называемые инициальные, или ретикулярные, тельца диаметром 0,6 — 1,5 мкм, которые способны к делению. Ретикулярные тельца имеют пластичную клеточную стенку, рыхло расположенные фибриллы ядерного материала (в электронном микроскопе похожи на сеточку, отсюда название от лат. reticulum — сеть) и многочисленные рибосомы в своей цитоплазме. После нескольких делений они превращаются в промежуточные формы, из которых образуется новое поколение элементарных телец (рис. 19). Весь цикл развития хламидий занимает обычно 40—48 ч. После разрыва стенки вакуоли и клетки хозяина микроколония освобождается и цикл повторяется в других клетках.

Микоплазмы — это полиморфные микроорганизмы, что в определенной степени связано с характером их размножения.

Основными репродуцирующими морфологическими единицами микоплазм являются мелкие элементарные тела сферической или овоидной формы и величиной 130—220 нм. В процессе развития на

элементарном теле появляется несколько нитевидных выростов (
10 мкм у Mycoplasma mycoides). В последующих стадиях наблюдают
формирование в нитях сферических телец, постепенное истончен
нитей и образование цепочки из сферических телец. Далее происход
фрагментация нитей с освобождением сферических элементов. Некот
рые микоплазмы (M. pulmonis) размножаются путем сегментации нит
и отпочковыванием конечного ее фрагмента.

В процессе развития ряда микоплазм отмечается образование бол
крупных шаровидных тел, от которых могут отпочковываты
дочерние клетки. Если процессы деления микоплазм идут синхронно
репликацией ДНК нуклеоида, клетки делятся поперечным делением
При нарушении синхронности образуются многонуклеоидные нит
видные формы, которые в последующем делятся на кокковидны
клетки. Таким образом, все морфологические элементы микоплазм
включая самые мелкие их формы, способны размножаться.

Размножение бактерий в жидких и плотных питательных средах. Фазы развития бактериальной популяции

Бактерии, как правило, характеризуются высоким темпом размно
жения. Скорость размножения зависит от видовой принадлежност
бактерий и условий выращивания (характер питательной среды, pH
температура, аэрация и др.). Рост бактерий в жидких питательны
средах в зависимости от вида и возраста культуры проявляется либо в
равномерном помутнении среды, либо в виде осадка, либо в образова
нии пленки.

На поверхности плотных питательных сред бактерии образуют
изолированные скопления клеток, которые называются колониями
Колонии могут возникать и в толще плотной питательной среды.

Внешний вид колоний характерен для определенных бактерий, но
может изменяться в зависимости от условий культивирования. Размеры
колоний неодинаковы у разных видов бактерий и составляют 0,05–
8 мм. Основными характеристиками колоний являются их высота
над поверхностью среды, особенности краев, поверхности, консистен
ция, окраска, прозрачность и др. Колонии могут быть плоскими,
выпуклыми, куполообразными, приподнятыми, с выступающим цен
тром или с вогнутой серединой. Края колоний бывают ровные,
изрезанные, зазубренные, волнистые и т. д. По консистенции колонии
разделяют на маслянистые, вязкие, крошащиеся. По внутренней
структуре различают колонии прозрачные, непрозрачные, гомогенные,
зернистые, волокнистые и др. У бактерий, образующих пигмент,
колонии окрашены в тот или иной цвет (красный, желтый, черный,
белый и др.).

Внешний вид колоний у некоторых бактерий настолько характерен,
что может служить одним из дифференциальных признаков. Например,
колонии возбудителя чумы можно сравнить со смятым кружевным
платочком, колонии роящихся форм бактерий рода Proteus способны к
образованию расползающегося по поверхности среды прозрачного
налета. Микоплазмы, выросшие на полутвердом агаре, образуют
колонии, напоминающие по форме яичницу-глазунью: вокруг плотного,

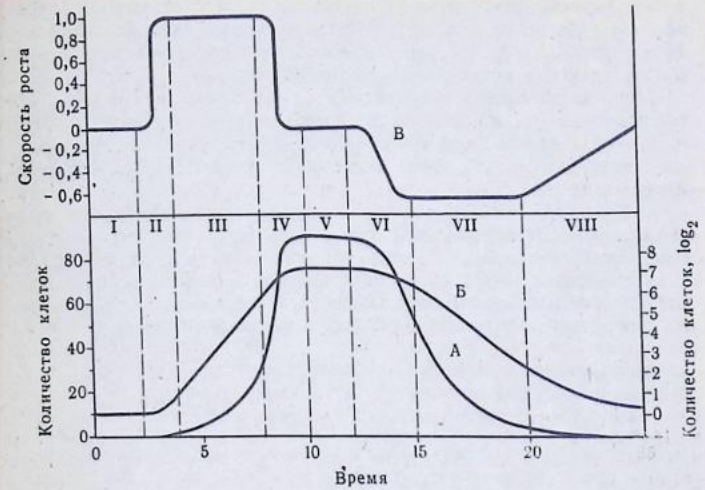


Рис. 20. Фазы (А, Б) и скорость (В) роста бактерий.

I — исходная (стационарная) фаза; II — фаза задержки; III — логарифмическая фаза; IV — фаза отрицательного ускорения; V — стационарная фаза максимума; VI — фаза ускорения гибели; VII — фаза логарифмической гибели; VIII — фаза уменьшения скорости отмирания.

вросшего в среду центра колонии по поверхности среды располагается ажурный край. Такую же форму колоний имеют на полутвердых средах L-формы бактерий.

Размножение бактерий характеризуется временем генерации, т. е. периодом, в течение которого осуществляется деление клетки. Продолжительность этого периода зависит от вида бактерий, ее возраста, характера питательной среды, температуры выращивания и др. В оптимальных условиях время генерации многих бактерий невелико, что и определяет высокий темп роста бактерий. Например, время регенерации E. coli около 20 мин, возбудителя брюшного тифа — 24 мин. У некоторых бактерий время генерации более длительное. Так, у возбудителя туберкулеза человека оно равняется 14—15 ч, в связи с чем колонии возбудителя вырастают только через несколько дней.

При развитии микробной популяции выделяют два основных процесса — размножение и отмирание клеток. Поэтому популяцию бактерий в данный отрезок времени можно количественно охарактеризовать двумя параметрами: концентрацией жизнедеятельных клеток и величиной, указывающей на общее количество бактериальной массы в единице объема среды. Последняя величина отражает наличие в культуре как живых, так и нежизнеспособных клеток. Общее число бактерий в популяции чаще всего определяют по оптической плотности культуральной жидкости, с помощью фотоэлектроколориметров или спектрофотомеров, измеряя число микробных колоний и т. д.

Количество живых клеток в популяции обычно устанавливают

путем высева разведенных проб из растущей культуры на тверд питательную среду, на поверхности которой каждая клетка дает рос виде колоний. Подсчет числа колоний характеризует концентрац жизнеспособных клеток в единице объема среды.

При выращивании бактерий на жидкой питательной сре наблюдается последовательная смена отдельных фаз в развит популяции, отражающая общую закономерность роста и размноже бактериальных клеток. Динамика развития бактериальной популяц показана на рис. 20.

1. Исходная стационарная фаза начинается после высева культур на жидкую питательную среду и продолжается 1—2 ч. В течение данн фазы число бактерий не увеличивается и клетки не растут (рис. 20, I

2. Лаг-фаза, или фаза задержки размножения (рис. 20, II характеризуется началом интенсивного роста клеток, но скорость деления остается невысокой. Две первые фазы развития бактериальн популяции можно назвать периодом приспособления, продолж тельность которого определяют следующие условия: а) возраст культ ры, использованной для посева. У молодых культур период присп собления обычно короче, чем у старых; б) биологические особенност микробов. Для бактерий кишечной группы характерен короткий перио приспособления, для бактерий рода Mycobacterium — длительный в) полноценность питательной среды. При относительном дефиците среде источников энергии или необходимых факторов роста перио приспособления значительно удлиняется; г) температура выращивания концентрация CO_2 , а также pH, степень аэрирования среды и т. д.

Свойства бактерий в адаптационном периоде отличаются от свойств клеток бактериальной культуры в период ее максимального развития. Для молодых клеток бактериальной популяции, находящихся в периоде приспособления, характерно интенсивное течение метаболических процессов, что выражается в значительном увеличении протоплазматической массы отдельной клетки и активации ферментных систем.

3. Лог-фаза, или логарифмическая (экспоненциальная) (рис. 20, III), отличается максимальными скоростью размножения клеток и увеличением бактериальной популяции. Поскольку каждая бактериальная клетка делится на две, число клеток в культуре возрастает в геометрической прогрессии. Это означает, что в конце первой генерации из одной клетки формируется две (2^1), в конце второй генерации обе бактерии, разделяясь, образуют четыре (2^2), из полученных четырех формируется 8 (2^3) клеток и т. д. Следовательно, после n-генераций количество клеток в культуре будет равно 2^n.

Логарифмическая фаза у быстрорастущих бактерий обычно продолжается несколько часов.

4. В фазе отрицательного ускорения (рис. 20, IV) бактериальные клетки становятся менее активными и период генерации постепенно удлиняется. Одна из возможных причин, замедляющих размножение бактерий, — истощение питательной среды. Однако нельзя объяснить это только наступающим в среде дефицитом источников питания. Большое значение имеет исчезновение из среды веществ, необходимых для данного бактериального вида. Напротив, после выращивания кишечной палочки или золотистого стафилококка в мясо-пептонном

бульоне бактерии того же вида утрачивают способность расти на данной среде, хотя другие микробы сохраняют эту способность. Наступление фазы отрицательного ускорения зависит также от накопления в среде токсических продуктов, образовавшихся в период наиболее активного роста и размножения. В некоторых случаях замедление размножения бактерий может быть вызвано дефицитом кислорода в среде, поэтому аэрирование иногда способствует продолжению размножения.

5. Стационарная фаза (рис. 20,V) — следующая в динамике развития бактериальной популяции. В данной фазе наступает равновесие между количеством клеток, находящихся в состоянии покоя, погибающих и вновь образующихся. Это равновесие сохраняется определенный период или быстро сменяется следующей фазой, в течение которой преобладает гибель бактерий.

Графически стационарная фаза развития бактериальной популяции изображается в виде прямой линии, параллельной оси абсцисс. Количество живых бактерий в популяции обозначают как максимальную М-концентрацию, которая указывает на максимальное количество живых бактерий в единице объема питательной среды.

М-концентрация определенного вида бактерий и питательной среды одного и того же состава характеризуется выраженной стабильностью. Если в питательную среду поместить бактерии в количестве, равном М-концентрации данного вида, то размножения бактерий не наблюдается. Если же количество засеянных в среду бактерий превышает М-концентрацию, то происходит гибель клеток до тех пор, пока их количество не достигнет величины, равной М-концентрации. Таким образом, М-концентрацию следует расценивать как показатель, характерный для данного вида бактерий в определенных условиях их существования, изменение которых приводит к изменению данной величины.

6. Фазы гибели (рис. 20, VI—IX): на протяжении 6-й фазы увеличивается количество погибших клеток. Эта фаза сменяется 7-й фазой — логарифмической гибели, когда отмирание клеток происходит с постоянной скоростью. Затем наступает 8-я фаза — уменьшения скорости отмирания клеток.

Принципы культивирования микроорганизмов

Микроорганизмы, за исключением облигатных паразитов, удается культивировать (выращивать) на искусственных питательных средах, содержащих все необходимые исходные соединения для конструктивного и энергетического метаболизма. Культивирование необходимо для получения большого количества микробной массы с целью изучения их химического состава, физиологии, биохимии и т. д., а также для получения вакцин и биологически активных соединений. Культивирование является составной частью бактериологического метода исследования, задачи которого — выделение чистой культуры возбудителя (популяция микроорганизмов, принадлежащих к одному и тому же виду), изучение его свойств и определение его принадлежности к той или иной систематической группе.

Питательные среды должны содержать: 1) источники углерода, азота, кислорода, водорода; 2) неорганические соединения в виде

различных солей; 3) факторы роста. Наличие всех необходим субстратов само по себе, без учета физико-химического состоя среды, не обеспечивает оптимальных условий для роста и размноже микроорганизмов. Физико-химическое состояние среды определяетс pH, вязкостью, осмотическими свойствами и другими факторами. ли питательная среда отвечает всем требованиям, соответству шим биологическим свойствам выращиваемого микроба, то можно считать оптимальной.

Для выращивания различных микроорганизмов, исходя особенностей их обмена веществ, используют разные питательн среды. Источниками азота могут быть минеральные или органическ соединения. Для выращивания патогенных микроорганизмов приме ют органические соединения, которые получают из мяса, рыб плаценты, крови, дрожжей, кукурузы, ячменя и пр. Нативные бел плохо усваиваются микробами. В качестве источника азота обыч используются пептоны — продукты неполного протеолитического р щепления белков. Они представляют собой смесь полипептидо дипептидов и аминокислот. Питательная ценность пептонов обусловл вается составом аминокислот, наличием факторов роста и микроэл ментов.

В качестве источников углерода в питательные среды добавляю безазотистые соединения в виде углеводов, спиртов и органическ кислот.

Минеральные соединения определяют осмотические свойст питательной среды и являются катализаторами различных биохим ческих реакций, происходящих в клетках.

Для выращивания и изучения микроорганизмов предложен огромное количество питательных сред. В зависимости от свойст состава и назначения их можно подразделить на группы.

По консистенции питательные среды разделяют на жидки (питательный бульон, пептонная вода, сахарный бульон и др.), тверды (1,5—2% мясо-пептонный агар, желатин, свернутая сыворотка, свернутый яичный белок, картофель и пр.) и полужидкие (0,5% мясо-пептонный агар).

По составу питательные среды могут быть простыми и сложными. К простым относятся пептонная вода, питательный бульон, мясо-пептонный агар, питательный желатин. На основе этих простых сред готовят сложные среды, например сахарный бульон, мясо-пептонный кровяной агар, сывороточный агар и др. В зависимости от назначения среды разделяют на элективные (селективные), среды обогащения, дифференциально-диагностические.

Под элективными (селективными) понимают такие среды, на которых лучше растет какой-то определенный микроорганизм. Примером такой среды является висмут-сульфитный агар для выделения бактерий рода Salmonella. Рост других представителей энтеробактерий, в частности возбудители дизентерии, на этой среде почти полностью угнетается.

Среды обогащения — это такие среды, которые стимулируют рост какого-то определенного микроорганизма, ингибируя при этом рост других.

Например, среда, содержащая натрия селенит, таурохолевокислый

натрий и бриллиантовый зеленый, стимулирует рост бактерий рода Salmonella и ингибирует рост E. coli.

Дифференциально-диагностические среды применяют для изучения и идентификации отдельных групп, видов бактерий и биоваров. Это среды, содержащие какой-то определенный углевод, спирт или другие соединения, например мочевину. К ним относятся также среды для определения протеолитической активности микроорганизмов, подвижности и многие другие.

Питательную среду, приготовленную из определенных химических соединений, называют синтетической. Примером синтетической среды является среда, содержащая глюкозу, аммония хлорид, соли магния, железа, кальция (так называемая минимальная среда). На этой среде хорошо растут прототрофные микроорганизмы; для роста на ней ауксотрофов требуется добавить в среду известные факторы роста.

Назначение консервирующих сред — сохранение патогенных микроорганизмов живыми в клиническом материале при их пересылке в лабораторию. Для этой цели наиболее часто используют среды, содержащие глицерин.

Температура культивирования. В зависимости от температурного режима культивирования микроорганизмы делятся на три группы: психрофилы, мезофилы и термофилы. Оптимальная температура для психрофильных бактерий 6—20° С. Температурный оптимум мезофилов 34—37 °С, а у термофильных бактерий оптимум роста выше оптимума роста мезофилов. Некоторые представители этой группы растут при очень высокой температуре, достигающей 70—75° С.

Время выращивания. Зависит от вида микроорганизма. Большинство бактерий культивируется при оптимальной температуре в течение 18—24 ч, возбудитель коклюша — в течение 2—4 сут, а микобактерии туберкулеза около 3 нед.

Для усиления процессов роста и размножения микробов, а также для сокращения сроков их выращивания используют метод глубинного культивирования при непрерывном аэрировании и перемешивании питательной среды. Наиболее простой способ аэрирования — встряхивание среды. Более эффективная аэрация достигается при пропускании струи стерильного воздуха через толщу среды. Максимальное насыщение сред кислородом зависит от степени распыления пропускаемого воздуха. С этой целью воздух продувают через мелкопористые фильтры или через тонкую ткань.

Глубинный метод выращивания микроорганизмов нашел широкое применение в производстве вакцин и антибиотиков. В производственных условиях выращивание бактерий с аэрированием проводят в специальных реакторах с большим объемом питательной среды.

Культивирование анаэробов. Для культивирования анаэробов применяют особые методы, сущность которых сводится к удалению кислорода из среды. Питательные среды, на которых выращивают анаэробы, по своему составу аналогичны обычным средам. Отличаются они лишь тем, что содержат различные редуцирующие вещества, уменьшающие окислительно-восстановительный потенциал. В качестве редуцирующих веществ обычно используют глюкозу, муравьинокислый натрий и др. Наиболее распространенным методом является культивирование анаэробов в анаэростатах.

ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Вирусология — наука о вирусах — наряду с микробиологией, иммунологией входит в обширный комплекс медико-биологических дисциплин. Однако ее значение, так же как и микробиологии, не ограничивается только медицинскими интересами. Вирусология занимает выдающееся место в биологии и генетике, молекулярной биологии, ветеринарии, фитопатологии. Вирусы и вирусные заболевания являются предметом изучения не только вирусологов и иммунологов, но и патологов, инфекционистов, терапевтов, невропатологов, онкологов и других специалистов.

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ВИРУСОЛОГИИ

В годы становления микробиологии как самостоятельной науки произошло другое знаменательное событие — рождение вирусологии. В 1892 г. Д. И. Ивановским при изучении мозаичной болезни листьев табака был открыт фильтрующий агент, вызывающий это заболевание. Однако открытие Д. И. Ивановского на фоне блестящих успехов бактериологии того времени не было оценено по достоинству и осталось едва замеченным. В 1898 г. появилось сообщение об открытии Ф. Леффлером и П. Фрошем фильтрующегося начала, вызывающего ящур у парнокопытных домашних животных, а в 1901 г. У. Рид и Ж. Кэррол показали, что фильтрующиеся агенты можно выделить из трупов людей, умерших от желтой лихорадки. Таким образом, в течение одного десятилетия были открыты необычные возбудители инфекционных болезней растений, животных и человека, которые впоследствии получили название вирусов (virus — яд). Точнее, были открыты не сами вирусы, а заразное начало, содержавшееся в фильтрате материалов, взятых для исследования. Эти инфекционные агенты были ничтожных размеров, вследствие чего проходили через поры фильтров, задерживающих бактерии, не были видны в микроскоп, а также не росли на искусственных питательных средах. Вначале их называли фильтрирующимися вирусами.

Впоследствии, когда оказалось, что фильтруемость присуща не только вирусам, но и некоторым формам бактерий и микоплазмам, их стали называть просто вирусами.

В течение последующих десятилетий были открыты многие вирусы, вызывающие болезни людей, животных и растений. Наряду с возбудителями инфекционных заболеваний П. Раусом был выделен фильтрующийся агент, способный вызывать образование сарком у кур, а в 1916—1917 гг. Д'Эррель открыл бактериофаги, или вирусы бактерий. В течение трех десятилетий тормозом в развитии вирусологии были два обстоятельства: 1) отсутствие микроскопов, позволяющих увидеть частицы вирусов, и 2) отсутствие питательных сред, на которых можно было бы культивировать фильтрующиеся агенты. Эти препятствия были устранены после введения А. Вудраффом и Э. Гудпасчером метода культивирования вирусов в куриных эмбрионах и позднее Э. Эндерсом и др. метода культивирования вирусов в тканевых культурах, приготовленных из клеток животных и человека, а также созданием в те же годы первых электронных микроскопов.

Дальнейший прогресс в развитии вирусологии стал возможен благодаря выдающимся открытиям в молекулярной биологии и генетике при использовании вирусов в качестве модельных систем. При этом особое значение приобрели новые физические и химические, молекулярно-биологические, генетические и иммунологические методы исследования, в частности такие, как градиентное центрифугирование, разные виды хроматографии, авторадиографии, иммуноэлектрофорез, а также электронная микроскопия в сочетании с методами контрастирования и ультратонких срезов.

За последние три десятилетия было показано, что инфекционность вирусов заключена в их нуклеиновых кислотах, расшифрована первичная структура белка ряда вирусов, осуществлена реконструкция вируса табачной мозаики, а затем искусственно синтезирован бактериальный вирус — фаг φ X174 в бесклеточной системе, содержащей нуклеотиды, ферменты и другие вещества. В конце 60-х годов был открыт новый фермент — обратная транскриптаза, при помощи которой РНК-содержащие вирусы могут включаться в клеточный геном.

В настоящее время открыто более 600 возбудителей разных вирусных инфекций человека: оспы, бешенства, гриппа, паротита, кори, полиомиелита, энцефалитов и др. Разработаны методы специфической профилактики некоторых из них. Вирусологи по праву гордятся крупными достижениями в борьбе с вирусными инфекциями. К ним относится ликвидация оспы во всем мире, значительное сокращение заболеваемости рядом вирусных инфекций (полиомиелит, желтая лихорадка, корь, паротит и др.). Однако ущерб, который продолжают наносить вирусные инфекции всему человечеству, еще очень велик. Достаточно указать на практически ежегодные эпидемии гриппа, заболеваемость гепатитом, арбовирусными инфекциями и многими другими.

Существенную роль в развитии медицинской вирусологии сыграли работы советских вирусологов. Большой вклад в изучение вируса натуральной оспы внесли работы М. А. Морозова, выполненные в 30-х годах. В 1937 г. Л. А. Зильбером с группой сотрудников был открыт вирус клещевого энцефалита, в 1944 г. М. П. Чумаков с сотр. выделили вирус крымской геморрагической лихорадки, в 1947 г. — вирус омской геморрагической лихорадки. В 1953 г. А. А. Смородинцев с сотр. выделили центральноевропейский вариант вируса клещевого энцефалита.

Огромное влияние на развитие вирусной концепции возникновения злокачественных опухолей оказала вирусогенетическая теория Л. А. Зильбера, которая была сформулирована автором в 50-х годах.

В 60-х годах В. М. Жданов с сотр. и другие коллективы ученых начали проводить исследования по молекулярной биологии разных групп вирусов, в том числе и онкогенных. Широкую известность получили работы советских исследователей, посвященные вирусологии и иммунологии гриппа, арбовирусных и других инфекций.

Особенно велики заслуги советских ученых в разработке новых противовирусных вакцин: к ним относятся сухая оспенная вакцина М. А. Морозова (1943), вакцины против клещевого энцефалита (1941),

паротита (1954), кори (1968) А. А. Смородинцева. Двумя коллектив ученых во главе с А. А. Смородинцевым в Ленинграде и М. П. Чума вым в Москве в 1959 г. была разработана биотехнология получен живой пероральной вакцины против полиомиелита. Это позволил 60-х годах проиммунизировать несколько миллионов детей и лик дировать эпидемии заболевания на территории нашей стран В последнее десятилетие проводится разработка новых живых вак против краснухи, ветряной оспы, аденовирусных и парагриппозны инфекций. Систематически совершенствуется живая вакцина прот гриппа. В последние годы сконструированы оригинальные прот вогриппозные инактивированные вакцины.

В СССР работы по разным проблемам медицинской вирусологи проводятся в Институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР, Институте полиомиелита и вирусного энцефалит Институте гриппа, отделе вирусологии Ленинградского институт экспериментальной медицины и в других институтах и лаборатория

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

Стремительные темпы развития вирусологии в середине нашего столетия позволили получить чрезвычайно важные сведения о химичес ском составе и структуре разных вирусов, а также о характере их инти мных взаимоотношений с клетками своих хозяев.

В настоящее время нет единого определения вирусов. Это связано с двумя качественно разными формами их существования — внекле точной и внутриклеточной. Однако вирус как той, так и другой формы отождествляется с внеклеточной формой существования живой мате рии, обладающей собственным геномом и способностью к воспроизве дению в клетках более высокоорганизованных живых существ.

Вирусы качественно отличаются от про- и эукариотических микроорганизмов как в структурном, так и в функциональном отношении: 1) они содержат только один тип нуклеиновой кислоты; 2) не имеют клеточного строения; 3) неспособны к росту и бинарному делению; 4) не имеют собственных метаболических систем; 5) воспро изводятся за счет одной нуклеиновой кислоты, а не за счет своих соста вных частей; 6) используют рибосомы клетки хозяина для синте за собственных белков. Вместе с тем вирусы содержат собственную генетическую информацию, которую они могут передавать своему потомству.

Все перечисленные особенности ставят вирусы между живой и неживой материей. В зависимости от круга хозяев (экологических особенностей) их делят на вирусы человека, животных, растений, насекомых, бактерий.

Временная классификация и таксономия вирусов были приняты на IX Международном конгрессе микробиологов, который состоялся в Москве в 1966 г. В основу этой классификации положены следующие свойства вирионов: тип нуклеиновой кислоты, ее молекулярная масса, процент Г + Ц, количество нитей в нуклеиновой кислоте, процентное содержание нуклеиновой кислоты в вирионе, форма вириона, тип симметрии белков капсида, число капсомеров; учитывались также данные о типе хозяина и переносчика. В принятой классификации все

вирусы включены в царство Vira, которое подразделено на два подцарства по типу нуклеиновой кислоты — рибовирусы и дезоксивирусы. Подцарства делятся на семейства, роды и виды. Вирусы позвоночных объединены в 15 семейств, содержащих 32 рода.

Классификация вирусов позвоночных

Семейство вирусов	Представители семейства
	ДНК-содержащие вирусы
Poxviridae	Вирус натуральной оспы, вирус вакцины, вирус алястрима и др.
Herpesviridae	Вирус простого герпеса, ветряной оспы, цитомегалии человека и др.
Adenoviridae	Аденовирус человека и др.
Papovaviridae	Вирус папилломы, вирус бородавок человека, полиомы и др.
Parvoviridae	Аденоассоциированные вирусы и др.
	РНК-содержащие вирусы
Orthomyxoviridae	Вирусы гриппа человека и животных
Paramyxoviridae	Парагриппозные вирусы, вирус кори, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита
Rhabdoviridae	Вирус бешенства, везикулярного стоматита и др.
Coronaviridae	Коронавирусы человека, млекопитающих и птиц
Togaviridae	Вирусы желтой лихорадки, клещевого и японского энцефалитов, Синдбис, чикунгунья, майяро, омской геморрагической лихорадки, денге, краснухи и др.
Bunyaviridae	Вирус Буньямвера, вирус крымской геморрагической лихорадки
Arenaviridae	Вирусы лимфоцитарного хориоменингита и болезни Ласса и др.
Retroviridae	Вирус саркомы Рауса, вирус висны и др.
Picornaviridae	Энтеровирусы (вирус полиомиелита, Коксаки, ECHO), риновирусы
Reoviridae	Реовирусы, ротавирусы, орбивирусы

СТРУКТУРА ВИРИОНОВ

Внеклеточная форма существования вируса называется вирионом.

Размеры вирионов различных вирусов варьируют в широких пределах: от 15—18 до 300—400 нм. Они могут иметь разнообразную форму: палочковидную и цилиндрическую (вирус табачной мозаики и другие вирусы растений), нитевидную (вирусы растений и некоторые бактериальные вирусы), сферическую, напоминающую многогранники (аденовирусы, пикорнавирусы и др.), кубовидную (поксвирусы), сперматозоидную (большинство вирусов бактерий).

Вирионы в отличие от всех клеточных форм живых существ содержат только один тип нуклеиновой кислоты — ДНК или РНК. Наличие этих типов нуклеиновых кислот у исследуемого объекта автоматически исключает его из царства Vira, как это произошло с хламидиями, которые первоначально были отнесены к вирусам.

Простые вирионы состоят из нуклеиновой кислоты, плотно упакованной в белковую оболочку — капсид, имеющий строго

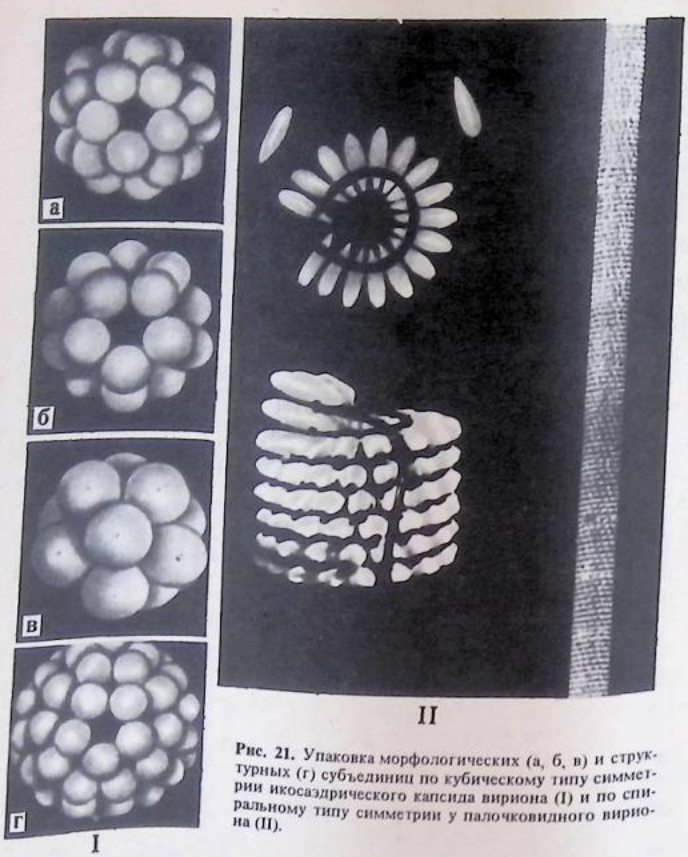


Рис. 21. Упаковка морфологических (а, б, в) и структурных (г) субъединиц по кубическому типу симметрии икосаэдрического капсида вириона (I) и по спиральному типу симметрии у палочковидного вириона (II).

упорядоченную структуру. По морфологической структуре они представляют собой нуклеокапсиды, а по химическим свойствам могут быть охарактеризованы как нуклеопротеиды. В отличие от них многие сложноорганизованные вирионы имеют внешнюю оболочку (суперкапсид), в котором содержатся липиды и углеводы клетки хозяина.

Вирусные капсиды имеют удивительно упорядоченную организацию, в основе которой лежат принципы спиральной или кубической симметрии. Капсиды палочковидных и нитевидных вирионов состоят из структурных белковых субъединиц, уложенных в виде спирали вокруг осей симметрии (рис. 21). При таком расположении субъединиц образуется полый канал, внутри которого очень компактно уложена молекула вирусной нуклеиновой кислоты. Ее длина во много раз

превышает длину палочковидного вириона. Например, длина вируса табачной мозаики (ВТМ) 300 нм, а его РНК достигает 4 мкм, или 4000 нм. При этом РНК настолько прочно связана с капсидом, что ее нельзя освободить, не повредив последний. Подобные капсиды встречаются у фагов и у вирусов человека (ортомиксовирусов и др.).

Капсид сферических вирионов построен из асимметричных белковых молекул — субъединиц, которые располагаются на осях многогранников — тетраэдра, октаэдра, икосаэдра и т. д. Сферическая структура образуется по типу икосаэдра, который имеет 20 граней, 12 вершин и 30 ребер. Через середину противолежащих ребер икосаэдра можно провести 15 осей симметрии 2-го порядка, через центры треугольных граней — 10 осей 3-го порядка и через две противоположные вершины — 6 осей 5-го порядка. Каждая субъединица капсида совместится с другой при вращении вокруг соответствующих осей симметрии. При этом каждая ось симметрии 2-го порядка совместится 2 раза (360°:2) при повороте фигуры на 180°, 3-го порядка — 3 раза (360°:3) при повороте фигуры на 120° и 5-го порядка — 5 раз (360°:5) при повороте фигуры на 72°.

Методом рентгеноструктурного анализа показано, что истинное число субъединиц у разных вирионов равно 60 или кратно этой величине, например 420 субъединиц у вируса полиомы, 540 — у реовируса, 960 — у вируса герпеса, 1500 — у аденовируса и т. д.

Структурные асимметричные субъединицы объединены в симметричные группы, названные морфологическими субъединицами, или капсомерами, которые видны в электронном микроскопе.

В отличие от структурных субъединиц общее число капсомеров не кратно 60. Различие между ними состоит еще и в том, что капсомеры, представляющие собой объединения из 2, 3 или 5 структурных субъединиц, непосредственно расположены на осях симметрии 2-го, 3-го или 5-го порядка соответственно.

Таким образом, в зависимости от типа перегруппировки и числа субъединиц, объединенных в одну морфологическую единицу — капсомер, их число будет равно 60:2 = 30, 60:3 = 20, или 60:5 = 12.

На рис. 21, а, б, в, представлены возможные типы простых капсид, состоящих из 30, 20 и 12 капсомеров, изображенных в виде шариков, капсомеров увеличивающегося объема, которые в отличие от структурных субъединиц (см. рис. 21, г) непосредственно лежат на осях симметрии икосаэдра.

Вирионы со сложным капсидом, построенным более чем из 60 структурных субъединиц, содержат группы из 5 (пентамеры) или 6 (гексамеры) капсомеров. У разных сферических вирусов число капсомеров может быть подсчитано по специальной формуле, что имеет таксономическое значение. Теоретические положения и построения модели вирионов полностью подтверждены данными рентгеноструктурных и электронно-микроскопических исследований.

Строение вирионов отдельных вирусных заболеваний человека рассмотрено в разделе частной вирусологии.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ВИРИОНОВ

Нуклеиновые кислоты вирусов. Все вирусы в зависимости от содержания ДНК или РНК подразделяются на два полцарства, или подтипа. К первому относятся ДНК-содержащие (ДНК-геномные) вирусы, или дезоксирибовирусы), ко второму — РНК-содержащие (РНК-геномные) вирусы, или рибовирусы. Само существование РНК-содержащих вирусов свидетельствует о том, что вирусная РНК, так же как и ДНК, является носителем наследственной информации.

В отличие от всех других форм органического мира, генетический аппарат которых представлен двунитчатой ДНК, геном вирусов представлен одной из возможных форм нуклеиновых кислот: двунитчатой ДНК, однонитчатой ДНК, однонитчатой РНК или двунитчатой

РНК. При этом молекулы нуклеиновых кислот могут быть непр рывными и фрагментированными, линейными и кольцевыми.

Однонитчатая ДНК содержится в парвовирусах, мелких фага (φX174 и др.), а двунитчатая РНК — в ряде вирусов растени реовирусов животных и человека.

Кольцевая форма ДНК характерна для вирусов полиомы, папилломы и др. Биологические функции кольцевых форм вирусных нуклеиновых кислот до конца не установлены, хотя известно, что они обеспечивают транскрипцию только одной спирали ДНК, образование репликативной формы ДНК и РНК, а также интеграцию вирусной ДНК в хромосому клетки хозяина.

Двунитчатые вирусные ДНК способны к суперспирализации — дополнительному скручиванию, в результате чего возникает очень компактная третичная структура, которая позволяет ДНК уложиться в небольшой по объему капсид.

Молекулярная масса вирусных нуклеиновых кислот колеблется в широких пределах: у ДНК-вирусов от $1{,}5 \cdot 10^6$ (фаг φX174) до $1{,}6 \cdot 10^8$ (вирус оспы человека), у РНК вирусов от $1{,}6 \cdot 10^6$ (вирус некроза табака) до $9{,}0 \cdot 10^6$ (вирус саркомы Рауса). Количественное содержание ДНК и РНК в вирионах также неодинаково — от 1% у ортомиксовирусов до 33% у фага Т2.

Белки. В вирионах обнаружены белки, состоящие из обычных 16—18 L-форм аминокислот. Количество вирусных белков в составе различных вирионов весьма незначительно. Если у прокариотов оно достигает нескольких тысяч, то даже у сложноорганизованных вирионов, например вируса оспы, не превышает 30, а у простых вирионов, например вируса полиомиелита, вирусные белки представлены только одной полипептидной цепью.

Наряду с белками капсида имеются еще так называемые внутренние белки, представляющие собой основные гистоноподобные белки. Они находятся внутри капсида и связаны с вирусной нуклеиновой кислотой. По-видимому, внутренние белки могут образовывать рибо- или дезоксирибонуклеопротеид, покрывающий вирусную нуклеиновую кислоту. Вирусные белки и нуклеопротеид обладают видовой специфичностью, наделяя вирус антигенными свойствами (см. «Антигены микроорганизмов»). Одна из особенностей капсидных белков — их необыкновенно высокая устойчивость к протеолитическим ферментам. Это объясняется определенной укладкой полипептидных цепей, в результате чего пептидные связи оказываются недоступными для действия ферментов. Другой особенностью белков капсида, является их способность к самосборке. Этот процесс у простых вирусов сходен с кристаллизацией, что имеет большое значение в морфогенезе, т. е. в формировании вирионов в клетке хозяина.

Структурные вирусные белки обеспечивают защиту нуклеиновой кислоты, а также адсорбцию вирионов на поверхности клетки хозяина. Они обладают также антигенными и иммуногенными свойствами.

Липиды и углеводы. Во внешней оболочке сложных вирионов ортомиксовирусов (вирус гриппа), парамиксовирусов, тогавирусов, вирусов группы оспы обнаружены липиды и углеводы. Источником липидов, включенных в состав липопротеидной внешней оболочки вируса гриппа и др., является оболочка клетки хозяина. Поэтому вирусные липиды, состоящие из нейтральных жиров, фосфолипидов,

холестерина и других соединений, идентичны липидам, которые входят в оболочку клетки хозяина. В составе внешней оболочки некоторых вирионов содержатся полисахариды в виде гликопротеидов. Они входят в состав вирусных гемагглютининов, которые являются антигенами и, кроме того, обусловливают способность многих вирусов (например, орто- и парамиксовирусов и др.) вызывать агглютинацию эритроцитов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ С КЛЕТКАМИ ХОЗЯИНА И РЕПРОДУКЦИЯ ВИРУСОВ

В отличие от про- и эукариотических микроорганизмов вирусы не размножаются бинарным делением. В 50-х годах было установлено, что размножение вирусов происходит путем репродукции (от англ. reproduce — воспроизводить, делать копию), т.е. воспроизведения их нуклеиновых кислот и синтеза белков с последующей сборкой вирионов. Эти процессы происходят в разных частях клетки, например в ядре и цитоплазме. Такой разобщенный способ репродукции получил название дизъюнктивного.

Вирусная репродукция представляет собой уникальную форму выражения чужеродной (вирусной) информации в клетках человека и животных, насекомых, растений и бактерий, хотя она и осуществляется согласно триаде ДНК — РНК — белок. Эта уникальность состоит прежде всего в подчинении клеточных матрично-генетических механизмов вирусной информации.

Ферменты вирусов. Поскольку вирусы не имеют собственного метаболизма, они не нуждаются в ферментах, необходимых для многочисленных катаболических и анаболических реакций. Однако у вирусов обнаружено свыше 10 ферментов, разных по своему происхождению и функциональному назначению.

По происхождению эти ферменты можно подразделить на три группы: вирионные, вирусиндуцированные и клеточные, модифицированные вирусами. Первые входят в состав вирионов многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. К ним относятся ДНК-зависимая РНК-полимераза, протеинкиназа, экзо- и эндонуклеаза и др., обнаруженные у поксвирусов, протеинкиназа, АТФ-аза, рибонуклеаза у вирусов группы герпеса, РНК-зависимая РНК-полимераза у орто- и парамиксовирусов, РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза), ДНК-лигаза, экзонуклеаза у ретровирусов и т. д.

К вирионным ферментам относятся также нейраминидаза миксовирусов и лизоцим, обнаруженный в составе некоторых фагов (T_2 и др.).

Вирусиндуцированными считаются такие ферменты, структура которых закодирована в геноме вируса, а синтез происходит на рибосомах клетки хозяина. Так, например, поксвирусы и герпесвирусы содержат информацию к синтезу ДНК-зависимой ДНК-полимеразы и ряда других ферментов, пикорна-, тога-, арбо-, орто-, и парамиксовирусы — к синтезу РНК-зависимой РНК-полимеразы, необходимой для репликации их нуклеиновой кислоты.

Группа клеточных ферментов, участвующих в репродукции вирусов, включает ферменты клетки хозяина, которые не являются вируспецифическими. Однако в процессе взаимодействия с вирусом их активность может модифицироваться.

По функциональному назначению вирусные ферменты можно подразделить на две группы: ферменты, участвующие в процессе репликации и транскрипции вирусной нуклеиновой кислоты (репликазы, транскриптазы), и такие, как нейраминидаза, лизоцим и АТФ-аза, которые способствуют проникновению вирусной нуклеиновой кислоты в клетку хозяина и выходу образовавшихся вирионов.

Нейраминидаза ортомиксовирусов, действуя на сиаловые кислоты, содержащиеся в оболочках клеток (например, эритроцитов), способствует элюции (освобождению) вириона, адсорбированного на клеточной поверхности. Она также принимает активное участие в выходе вновь синтезированных вирионов из клетки хозяина. Нейраминидаза вируса гриппа обладает индивидуальными антигенными свойствами. Лизоцим и АТФ-аза фагов участвуют в проникновении фаговой ДНК в клетку хозяина. Кроме того, лизоцим обусловливает выход фаговых частиц из клетки в окружающую среду.

Репродукция вирусов характеризуется последовательной сменой отдельных стадий.

I стадия — адсорбция. Для нее характерна адсорбция вирионов на поверхностных структурах клетки. При этом происходит взаимодействие комплементарных структур вириона и клетки, которые носят название рецепторов. У сложных вирионов рецепторы располагаются на внешней оболочке в виде шиповидных выростов или ворсинок, у простых вирионов — на поверхности капсида. Аденовирусы имеют нити, расположенные на вершинах икосаэдра, с помощью которых они прикрепляются к клетке. В клетках животных и человека рецепторную функцию выполняют липопротеиды (для пикорна- и арбовирусов) или мукопротеиды оболочек (для миксо- и аденовирусов).

II стадия — проникновение вириона в клетку хозяина. Пути внедрения вирусов животных и человека в чувствительные к ним клетки неодинаковы. Многие вирионы проникают в клетку путем пиноцитоза, когда образующаяся пиноцитарная вакуоль «втягивает» вирион внутрь клетки. Пикорна- и герпесвирусы проникают в клетку прямым путем через ее оболочку.

III стадия — дезинтеграция, или «раздевание», вириона. Под дезинтеграцией понимают процесс освобождения вирусной нуклеиновой кислоты от внешней оболочки и капсида. Некоторые вирионы начинают «раздеваться» во время адсорбции и проникновения в клетку с помощью протеолитических ферментов хозяина. Так, белки капсида полиовируса приобретают чувствительность к протеазам во время адсорбции вириона на клетке хозяина. Дезинтеграция других вирионов происходит в пиноцитарной вакуоли или непосредственно в цитоплазме клетки при участии тех же протеолитических ферментов.

IV стадия — синтез вирусных белков и репликация нуклеиновых кислот. После полного или частичного освобождения вирусной нуклеиновой кислоты начинается процесс синтеза вирусных белков и репликации нуклеиновых кислот. У ДНК-вирусов вначале транскрибируются так называемые ранние гены, контролирующие образование вирусспецифической ДНК-полимеразы и некоторых других ферментов, участвующих в репликации вирусной ДНК. Это происходит при непосредственном участии ДНК-зависимой РНК-полимеразы хозяина.

Только вирусы оспы обладают собственной РНК-полимеразой и не используют аналогичного фермента хозяина.

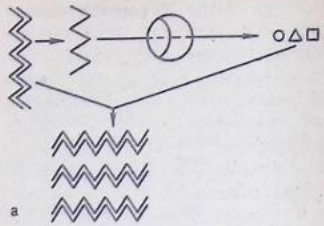
Образующаяся «ранняя» вирусная иРНК транслируется на рибосомы клетки, где синтезируются вирусспецифическая ДНК-полимераза и другие ферменты, с помощью которых происходит репликация вирусной ДНК, заканчивающаяся образованием «фонда» ДНК, используемого в дальнейшем для сборки вирусных частиц. У некоторых вирусов (аденовирусы, папова- и парвовирусы) репликация ДНК происходит при участии ДНК-полимеразы хозяина. У всех ДНК-вирусов этот процесс осуществляется в ядре, за исключением поксвирусов, у которых ДНК реплицируются в цитоплазме. После начала репликации вирусной ДНК происходит транскрипция «поздних» генов вируса, ответственных за образование структурных белков капсида.

У РНК-содержащих вирусов репликация их нуклеиновой кислоты осуществляется тремя путями. 1. РНК пикорнавирусов выполняет роль иРНК, поскольку она транслируется на рибосомы и служит матрицей для образования единого гигантского полипептида. Последний расщепляется на несколько вирусспецифических белков, один из которых является РНК-зависимой РНК-полимеразой. Затем начинается репликация той же вирусной РНК, освобожденной от рибосом.

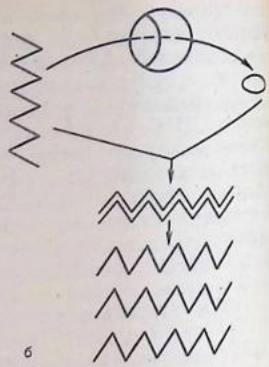
2. РНК других вирусов играет роль матрицы, с которой транскрибируется иРНК при участии вирусспецифической РНК-полимеразы, связанной с геномом этих вирионов. Затем иРНК транслируется на рибосомы с образованием определенных типов вирусных белков, одним из которых является вирусспецифическая РНК-полимераза. При участии РНК-полимеразы происходит репликация вирусной РНК, причем вначале образуется ее репликативная двунитчатая форма. У реовирусов, содержащих двунитчатую РНК, транскрипция «ранних» и «поздних» генов происходит, так же как у двунитчатых ДНК-вирусов, при участии вирусспецифической РНК-полимеразы, входящей в состав вириона.

3. У онкогенных РНК-содержащих ретровирусов (онкорнавирусы) синтез осуществляется иначе. Прежде всего с матрицы их РНК образуется ДНК-копия, представляющая собой однонитчатую ДНК, комплементарную родительской РНК. В этом процессе участвует РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза, которая содержится в вирионе. Затем начинается репликация этой однонитчатой ДНК, которая завершается образованием двунитчатой формы. На матрице этой ДНК-копии синтезируются молекулы РНК с помощью обычной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Часть их составляет «фонд» РНК, а другие выполняют функции иРНК и транслируются рибосомами с образованием обратной транскриптазы и капсидных белков. Схемы репликации вирусных ДНК и РНК представлены на рис. 22.

V стадия — сборка, или морфогенез, вириона. Формирование вирионов возможно только при условии строго упорядоченного соединения вирусных структурных полипептидов и их нуклеиновой кислоты (НК), что обеспечивается самосборкой белковых молекул вокруг НК. У одних вирусов этот процесс происходит в цитоплазме, у других — в ядре клетки хозяина. Так, например, морфогенез



а



б

Рис. 22. Репликация вирусных нуклеиновых кислот. а — ДНК у ДНК-содержащих вирусов; б — РНК у РНК-содержащих вирусов.

пикорнавирусов осуществляется в цитоплазме путем полимеризации белковых субъединиц и автоматического монтажа капсида вокруг РНК. Там же образуются нуклеокапсиды поксвирусов. Нуклеокапсиды папова-, адено-, герпес- и миксовирусов формируются в ядре.

У сложноорганизованных вирусов, имеющих внешнюю оболочку, дальнейшая сборка происходит в цитоплазме во время их выхода из клетки. Так образуется липополисахаридная внешняя оболочка у ортомиксовирусов, поксвирусов, у герпесвирусов при выходе из ядра.

VI стадия — выход вирионов из клетки хозяина. Ряд сложных вирусов человека и животных (миксовирусы и др.) выходят из клетки хозяина, «просачиваясь» через ее оболочку. В это время нуклеокапсиды покрываются суперкапсидом, в состав которого включаются химические компоненты клетки-хозяина (липиды, полисахариды). В данном случае клетки в течение некоторого времени сохраняют жизнеспособность, а затем погибают. Простые вирионы (пикорнавирусы и др.) выходят из клетки через образовавшиеся в ее оболочке отверстия; при этом клетка-хозяин погибает.

В некоторых случаях репродукция вирионов (например, вируса герпеса) в клетках может происходить в течение многих месяцев и даже лет. Вирусы «просачиваются» через клеточную оболочку, но жизнеспособность клетки сохраняется. При делении таких клеток инфекция передается дочерним клеткам, которые в свою очередь начинают продуцировать вирусные частицы. Таким образом, происходит формирование персистирующей инфекции.

Типы взаимодействия вируса с клеткой хозяина. Существует три типа взаимодействия вируса с клеткой: продуктивная инфекция, абортивная инфекция и вирогения. *Продуктивная инфекция* заключается в образовании новых вирионов, *абортивная инфекция* внезапно прерывается в стадии репликации вирусной НК, или синтеза вирусных белков, или морфогенеза вирионов. *Вирогения* характеризуется встраиванием (интеграцией) вирусной НК в ДНК клетки, которая обеспечивает синхронность репликации вирусной и клеточной ДНК. У фагов такой тип

взаимодействия называется лизогенией. При этом ферментативные механизмы, участвующие в формировании вирогении, существенно отличаются от таковых при продуктивной вирусной инфекции.

ДНК-содержащие паповавирусы включаются в клеточную хромосому, так же как и фаги, согласно модели Кэмпбелла, образуя с ней единое целое. Процесс включения РНК онкорнавирусов в хромосому клетки более сложный. Он начинается с синтеза ДНК-копии генома данного вируса, которая затем в кольцевой форме встраивается в клеточную ДНК.

Этот процесс можно представить следующим образом. Вначале, так же как и при репродукции вирусов, образуется ДНК-копия вирусной РНК при участии вирионного фермента РНК-зависимой ДНК-полимеразы. С помощью обычной ДНК-зависимой ДНК-полимеразы происходит наращивание второй спирали, после чего концы обеих нитей соединяются друг с другом, замыкая молекулу ДНК в кольцо. Встраивание образовавшейся вирусной ДНК в клеточную ДНК происходит с участием двух вирионных ферментов — эндонуклеазы, разрезающей нити ДНК, и полинуклеотиллигазы, сшивающей концы вирусных и клеточных нитей ДНК, между которыми образуется ковалентная связь. При этом транскрипция интегрированного в хромосому клеток млекопитающих вирусного генома может привести к онкогенной трансформации соответствующей ткани.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ВИРУСОВ

Культивирование вирусов животных и человека проводится для их выделения и накопления с диагностическими целями, для последующего их изучения и для производства вакцин.

Существует три метода культивирования вирусов: 1) в организме восприимчивого животного; 2) в курином эмбрионе; 3) в культуре клеток.

Лабораторные животные на первых этапах развития вирусологии оказались единственно пригодными для накопления вирусов. В настоящее время они также используются для разных целей наряду с другими методами культивирования вирусов. В вирусологической практике используют преимущественно новорожденных животных, поскольку они более чувствительны к вирусной инфекции.

Куриные эмбрионы были введены в вирусологическую практику в 1931 г. Вудраффом и Гудпасчером. Куриные эмбрионы широко применяются для культивирования ряда вирусов (гриппа, герпеса, оспы), которые репродуцируются в амнионе (вирус гриппа и др.), хорионе (вирус герпеса, оспы и др.), аллантоисной оболочке (вирусы паротита, Ньюкасл, гриппа и др.), а также в желточном мешке (рабдовирусы, вирус герпеса). О репродукции вирусов судят по образованию на хорионаллантоисной оболочке включений, так называемых оспин (вирусы оспы, герпеса), по гибели эмбриона или на основании реакции гемагглютинации, позволяющей выявить накопившийся вирус. Данная реакция основана на способности многих вирусов вызывать агглютинацию эритроцитов человека, птиц и млекопитающих.

Культура клеток прочно вошла в вирусологическую практику. Наибольшее распространение получили трипсинизированные культуры эпителиальной и соединительной тканей, клетки которых в виде монослоя прикрепляются к стенкам пробирок или другой лабораторной посуды. Эти клетки по числу жизнеспособных генераций можно подразделить на три типа: первичные, перевиваемые и полуперевиваемые.

К первичным относятся культуры клеток, способные выдерживать не более 5—10 пассажей. Их готовят преимущественно из эмбрио-

нальных тканей: почечной ткани эмбрионов человека и обезьяны, амниона человека, куриного эмбриона, эмбриона мыши, а также почек взрослых обезьян.

Перевиваемые культуры получают преимущественно из опухолевых клеток одного типа, хорошо размножающегося in vitro в течение неопределенного срока. При пассажах в лабораторных условиях очень трудно дифференцировать, поскольку они утрачивают многие морфологические и биохимические свойства, присущие родительским клеткам, вследствие соматических мутаций, претерпеваемых в многочисленных генерациях. К таким клеткам относятся линии, ведущие свое начало от карцином человека (HeLa, HEp-2, KB). Основное преимущество перевиваемых линий перед первичной культурой клеток состоит в их способности размножаться в лабораторных условиях в течение длительного срока в многочисленных генерациях. Кроме того, определенные генерации клеток перевиваемых культур могут сохраняться, не изменяя своих свойств, в замороженном состоянии при температуре не выше — 70°С в течение многих лет.

Перевиваемые культуры клеток хорошо адаптируются к росту в так называемых суспензионных и роллерных культурах. Первые представляют собой суспензию отдельных клеток, которые перемешивают при помощи магнитной мешалки. В роллерных культурах клетки прикрепляются к стенкам медленно вращающихся в горизонтальном положении цилиндров. Суспензионные и роллерные культуры клеток применяются в лабораторных и производственных условиях (для получения вирусных вакцин).

Первичные и перевиваемые линии клеточных культур могут быть контаминированы микоплазмами и неизвестными вирусами, среди которых встречаются и онкогенные. В частности, так был открыт обезьяний вирус SV40 в культуре почечных клеток обезьян резус и циномольгус, широко применяющихся для культивирования вируса полиомиелита в производстве вакцины против этого заболевания. Почечные клетки обезьян оказались контаминированными вирусом, который у своих хозяев не вызывал никаких заболеваний. При введении его новорожденным хомякам вирус индуцировал у них развитие опухоли. Возможность внесения в организм человека вместе с вакциной онкогенных вирусов резко ограничила использование перевиваемых линий клеточных культур в производстве вирусных вакцин и потребовала проведения соответствующих контролей.

К полуперевиваемым культурам относятся культуры диплоидных клеток, которые получают из фибробластов человеческого эмбриона. Эти клетки выдерживают до 100 генераций, сохраняя исходный диплоидный набор хромосом. Диплоидные клетки человека нашли широкое применение в вирусологии, особенно в производстве вакцин.

Питательные среды. Для выращивания культуры клеток любого типа необходимы питательные среды. Наиболее широкое применение нашли среда 199 и среда Игла. Состав сред сложный. В них входят минеральные соли, глюкоза, аминокислоты, витамины, коферменты и многие другие компоненты. Кроме того, в питательную среду обязательно вносят сыворотку крови и буферные растворы для поддержания стабильного pH. Чтобы предотвратить бактериальное

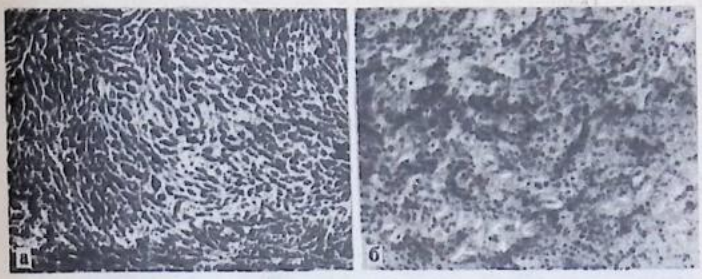


Рис. 23. Цитопатическое действие вируса полиомиелита в культуре клеток почки обезьяны. а — незараженная культура; б — зараженная культура.



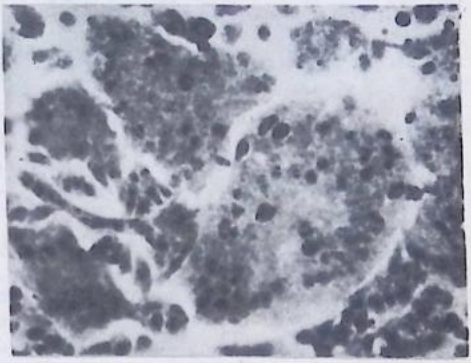


Рис. 24. Бляшки вируса полиомиелита в культуре клеток почки обезьяны. (Рисунок заимствован из БМЭ).

Рис. 25. Симпласты в культуре клеток HEp-2, зараженных вирусом кори. Ув. 300.

загрязнение, в среду добавляют антибиотики (смесь пенициллина и стрептомицина).

Обнаружение вирусов в культуре клеток. Многие вирусы при внутриклеточной репродукции вызывают цитопатическое действие (ЦПД), которое проявляется в дегенеративных морфологических изменениях клеток. Дегенерация клеток носит разный характер в зависимости от особенностей репродуцирующегося вируса. В одних случаях быстро наступает клеточная дегенерация, развивается вакуолизация цитоплазмы, деструкция митохондрий с последующим округлением клеток и отслаиванием их от стекла. Подобный характер цитопатического эффекта наблюдается, например, при заражении клеток почки обезьян вирусом полиомиелита (рис. 23, 24).

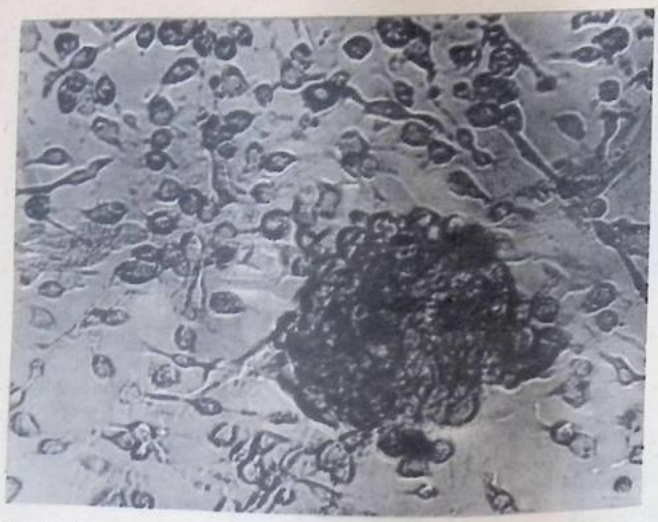


Рис. 26. Очаг пролиферации в культуре клеток мышиных фибробластов, зараженных вирусом саркомы Рауса.

При заражении клеток вирусом кори важнейшим признаком цитопатического действия является формирование многоядерных клеток — так называемых симпластов, или синцитиев, образующихся в результате слияния клеток (рис. 25).

Другой формой реакции клетки на внедрение вируса может быть явление клеточной пролиферации (рис. 26), которое рано или поздно заканчивается деструкцией клеток. При этом одни вирусы (энтеро-, герпесвирусы) вызывают описанные изменения в течение 1—2 сут, так как они имеют короткий латентный период инфекции — от момента проникновения в клетку до выхода из нее. Обычно такие вирусы характеризуются высокой урожайностью, о которой судят по числу вирусных частиц, образующихся в одной клетке. Другие вирусы, имеющие сравнительно длинный латентный период инфекции, вызывают дегенеративные изменения клеток в более поздние сроки. Если эти изменения не развиваются на 5—6-й день, наступает естественная неспецифическая дегенерация клеток. В подобной ситуации проводят один или несколько слепых пассажей, т. е. делают последующие пересевы на свежую культуру клеток и наблюдают за развитием специфических изменений. Слепые пассажи повторяют: во 2-м или 3-м пассаже может появиться ЦПД, что связано с увеличением титра вируса или его адаптацией к клеткам данной культуры.

О репродукции вируса в культуре клеток можно судить по цветной пробе. Для этого используют клетки, выращенные на питательной среде с индикатором (метиловый красный или другой). Индикатор изменяет цвет питательной среды при росте незараженных клеток вследствие образования кислых продуктов метаболизма. При репро-

дукции вируса происходят нарушения нормального метаболизма клеток и сдвиг pH среды в сторону нейтральной и щелочной реакции. При этом сохраняется первоначальный цвет среды.

Для установления концентрации вирионов в 1 мл среды используют метод бляшек. Некоторые вирусы животных и человека (герпес-, поксвирусы и др.), подобно бактериофагам, могут образовывать «стерильные пятна», или бляшки, на клеточном монослое, покрытом тонким слоем агара. Последний ограничивает распространение репродуцирующихся вирусных частиц после выхода их из клетки и инфицируются только соседние клетки. Считается, что одна бляшка образуется потомством одной вирусной частицы. Это дает возможность определить инфекционный титр вируса по числу бляшкообразующих единиц.

Один из методов индикации репродукции вируса в культуре клеток — реакция гемадсорбции, представляющая собой вариант реакции гемагглютинации. Гемадсорбцию применяют для обнаружения парамиксовирусов, ортомиксовирусов, тогавирусов. Эти вирусы выходят на поверхность клеток, в которых они репродуцировались, и адсорбируют вносимые в культуру клеток эритроциты, что позволяет судить о репродукции вирусов даже при отсутствии ЦПД.

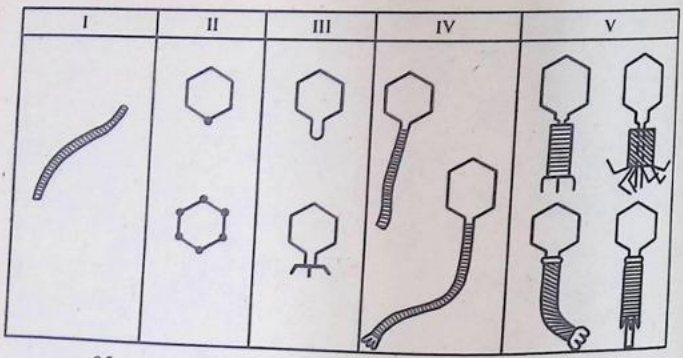
ВИРУСЫ БАКТЕРИЙ (БАКТЕРИОФАГИ)

В 1917 г. д'Эрелль, изучая этиологию и патогенез дизентерии, наблюдал лизис бактериальной культуры под влиянием фильтрата испражнений больных людей. Лизирующее начало сохранялось при многократном пассировании на культурах дизентерийных бактерий и даже становилось более активным. Агент, растворяющий бактерии, д'Эрелль назвал бактериофагом — «пожирателем бактерий» (bacterium — бактерия, phagos — пожирающий), а действие бактериофагов, заканчивающееся лизисом бактерий, — феноменом бактериофагии.

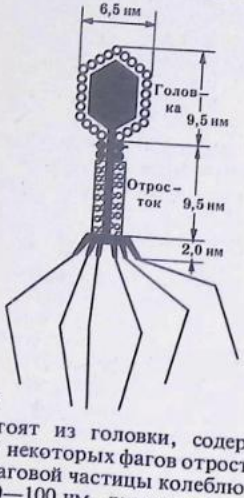
Феномен бактериофагии наблюдали и другие исследователи (Н. Ф. Гамалея, Ф. Творт), но д'Эрелль первый правильно оценил биологический смысл этого явления. Он высказал предположение, что открытый им бактериофаг представляет собой вирус бактерий, который размножается внутри бактериальной клетки, вследствие чего она лизируется и в окружающую среду выходят частицы вновь образовавшегося вирусного потомства. На твердых средах, засеянных смесью бактерий и фага, в местах лизиса бактериальных клеток образуются стерильные пятна, или негативные колонии, а посев бактерий с бактериофагом в жидкую среду ведет к полному просветлению среды.

д'Эрелль считал, что все бактериофаги относятся к одному виду, но позднее было установлено, что они образуют группу разнообразных специфических бактериальных вирусов, которые широко распространены в природе. Всюду, где размножаются бактерии, актиномицеты или микоплазмы, удается обнаружить и паразитирующие в них фаги. Они находятся в кишечнике человека и животных, в сточных водах, почве.

В истории микробиологии исследование феномена бактериофагии занимает особое место. Простота культивирования, короткий период генерации, высокий выход потомства и возможность точного его количественного учета способствовали успешному изучению как



а



б

Рис. 27. Морфология фагов.
а — морфологические типы фагов; б — строение фага Т2.

структуры вирусных частиц, так и механизмов их взаимодействия с бактериальной клеткой.

Исследования бактериальных вирусов, проведенные в 50—60-х годах, позволили получить значимые результаты для решения важнейших проблем молекулярной биологии. Именно фаги оказались удобной моделью для изучения тонкой структуры гена, молекулярных механизмов мутагенеза, расшифровки генетического кода и влияния радиации на наследственные структуры организма.

Структура фага. Большинство фагов имеют сперматозоидную форму. Они состоят из головки, содержащей нуклеиновую кислоту, и отростка. У некоторых фагов отросток очень короткий или отсутствует. Размеры фаговой частицы колеблются от 20 до 200 нм. Средний размер головки 60—100 нм, длина отростка 100—200 нм.

Различают несколько морфологических типов фагов (рис. 27, а).

К первому типу относятся нитевидные ДНК-содержащие фаги, которые лизируют «мужские» клетки, несущие F-плазмиды (см. «Генетика микроорганизмов»). Вторую группу составляют фаги с аналогом отростка. Это мелкие РНК-содержащие фаги и фаги с одной спиралью ДНК (фаг φX174). В третий тип включены фаги без отростка (фаги E. coli MS 2, f 2), в четвертый — фаги с коротким отростком и двунитчатой ДНК (Т3, Т7 и др.). Они отличаются друг от друга строением отростка. К 5-му типу относятся ДНК-содержащие фаги с несокращающимся «чехлом» отростка и головкой разной формы и величины (Т1, Т5 и др.). Длинный отросток заканчивается базальной пластинкой разнообразной формы. Шестой тип — это фаги с сокращающимся «чехлом» отростка и сложной структурой (Т2, Т4, Т6 и др.).

Наиболее изучены фаги коли-дизентерийной группы. Они составляют так называемую Т-группу (type — типовые).

Фаги Т-группы включают 7 представителей: четыре нечетных Т1, Т3, Т5, Т7 и три четных—Т2, Т4, Т6. Наиболее сложной оказалась структура четных фагов, в частности Т2, который относится к 6-му типу. Фаги Т2 (рис. 27, б) состоят из головки гексагональной формы и отростка. Последний образован полым стержнем диаметром около 8 нм. Снаружи стержень окружен «чехлом», представляющим собой полый цилиндр, способный к сокращению. На дистальном конце отростка имеется шестиугольная базальная пластинка, в каждом углу которой располагаются короткие зубцы. От каждого зубца отходит по одной нити длиной 150 нм. Базальная пластинка и нити осуществляют процесс адсорбции фага на бактериальной клетке.

Химический состав. Фаги, как и другие вирусы, состоят из нуклеиновой кислоты и белка. Большинство из них содержит ДНК, лишь некоторые — РНК. По своему составу фаговые НК не отличаются от НК других микроорганизмов. Однако в составе ДНК некоторых фагов обнаружены необычные азотистые основания. Так, у фага Т2 имеется 5-оксиметилцитозин, который заменяет цитозин, у фага B. subtilis (сенная палочка) — 5-метилурацил, замещающий тимин. Наряду с большинством фагов, имеющих двунитчатую ДНК, в составе некоторых из них обнаружена однонитчатая ДНК (фаг (φX174).

Капсид головки фага и «чехол» отростка построены из упорядоченных полипептидных субъединиц, располагающихся в головке по кубическому, а в отростке — по спиральному типу симметрии. Под «чехлом» дистальной части отростка Т-четных и некоторых других фагов содержится лизоцим.

У ДНК-содержащих фагов внутри головки располагается одна молекула ДНК, имеющая форму кольца. Длина ее во много раз превышает длину вириона. Эта молекула свернута в спираль, витки которой ориентированы на длинной оси головки. Внутри головки обнаружен «внутренний» белок, составляющий примерно 3% от всего белка вириона. Внутренний белок, в состав которого входят полиамины (спермин и путресцин), играет определенную роль в суперспирилизации фаговой ДНК, которая только в таком виде может поместиться в головку.

Антигены фага. Фаги обладают антигенными свойствами. При парентеральном введении их в организме образуются антитела, нейтрализующие литическую активность фага и обладающие высокой специфичностью. Фаги содержат типоспецифические и группоспецифические антигены. По типоспецифическим антигенам их делят на серотипы.

Резистентность к факторам окружающей среды. Фаги обладают большей устойчивостью к действию физических и химических факторов, чем многие вирусы человека. Большинство из них инактивируется при температуре не ниже 65—70°С. Они хорошо переносят замораживание и длительное хранение при низких температурах, а также высушивание. 0,5% раствор сулемы, 1% раствор фенола не оказывают на них заметного действия, 1% раствор формалина инактивирует фаг через несколько минут. Фаги обладают высокой чувствительностью к кислотам. Ультрафиолетовые лучи и ионизирующая радиация вызывают их инактивацию, а в более низких дозах — мутации.

Взаимодействие фага с бактериальной клеткой. Процесс взаимодействия фага с клеткой протекает по типу продуктивной инфекции и обычно заканчивается лизисом бактериальной культуры. Но возможна и абортивная инфекция, при которой фаговое потомство не образуется, а бактериальные клетки сохраняют свою жизнедеятельность. Иногда нередко наблюдается лизогенизация бактериальных клеток инфицирующим фагом, в результате чего возникает состояние лизогении (вирогении), характеризующееся интеграцией генома — фага в геном бактериальной клетки.

По характеру взаимодействия фага с клеткой бактериофаги делятся на вирулентные и умеренные. Процесс взаимодействия вирулентного фага с бактериальной клеткой состоит из последовательной смены отдельных стадий.

I стадия — адсорбция. На клеточной стенке бактерий имеются рецепторы, на которых адсорбируются соответствующие фаги. Рецепторы различаются по своему химическому составу. Так, фаги Т2 и Т6 адсорбируются на рецепторах, расположенных в липопротеидном слое клеточной стенки, а фаги Т3, Т4 и Т7 — на липополисахаридных рецепторах клеточной стенки кишечных бактерий. Некоторые фаги адсорбируются на половых ворсинках, образование которых контролируется F-плазмидой или R-плазмидой.

При мутациях, сопровождающихся изменением рецепторов бактериальной клетки, они утрачивают способность к адсорбции фага и становятся резистентными к нему. Фаг может адсорбироваться и на изолированных клеточных стенках, в то время как на протопластах, полностью лишенных клеточной стенки, адсорбции не происходит.

Число специфических рецепторов, служащих для адсорбции фага, неодинаково для разных фагов. На бактериальной клетке может адсорбироваться несколько сот фаговых частиц, хотя для лизиса достаточно адсорбции одного вириона. На процесс адсорбции фага большое влияние оказывают условия среды: солевой состав, pH, температура, а также наличие в среде строго определенных веществ — кофакторов адсорбции, например триптофана для адсорбции фагов Т4 и Т6.

II стадия — проникновение. После адсорбции фага Т2 на рецепторах бактериальной клетки ионы цинка, содержащиеся в клеточной стенке, разрывают связанные между собой волокна фагового отростка. Отделение волокон сопровождается сократительной реакцией «чехла» отростка, в результате которой дистальный конец стержня продвигается сквозь рыхлые слои клеточной стенки, которые на ограниченном участке разрушаются под действием фагового лизоцима. В бактерию проникает только нуклеиновая кислота фага, а белки капсида остаются снаружи. Некоторые фаги вводят свою НК без предварительного механического повреждения ЦПМ, другие — сквозь отверстие, которое они пробуравливают в ней. До сих пор не вполне ясен механизм, который обеспечивает быстрый переход громоздкой макромолекулы ДНК из головки фага внутрь бактериальной клетки. Однонитчатая ДНК фага φX174, а также нитчатые фаги проходят в клетку вместе с одним из капсидных белков.

III стадия — биосинтез фаговой нуклеиновой кислоты и белков

капсида. В первые минуты после проникновения НК внутрь бактериальной клетки в течение латентного периода фаговые частицы обнаружить не удается. Однако в клетке развиваются процессы, индуцированные фаговым геномом. В этот период начинается синтез ферментов, необходимых для репликации фаговой НК и структурных белков фага. Латентный период при заражении бактерий фагом Т2 продолжается около 15 мин.

IV стадия — морфогенез фага. Этот процесс заключается в заполнении фаговой НК пустотелых фаговых капсид и формировании зрелых вирионов.

V стадия — выход фаговых частиц из бактериальной клетки. В конце латентного периода происходит лизис зараженных бактерий, который осуществляется при участии фагового лизоцима, накапливающегося в процессе репродукции. Часть молекул этого литического фермента, который синтезируется на рибосомах клетки, включается в процессе сборки в отростки фагов, а оставшаяся часть обусловливает разрушение клеточной стенки изнутри и освобождение фагового потомства в окружающую среду. Некоторые ДНК-содержащие нитчатые фаги (например, фаг fd) освобождаются из клетки путем «просачивания» их ДНК через ЦПМ, а затем клеточную стенку, во время которого они приобретают капсид. Бактериальная клетка при этом сохраняет свою жизнеспособность.

Определение активности и спектра литического действия фагов. Фаги накапливаются в чувствительных к ним клетках бактериальной культуры, выращенной на жидкой питательной среде. После фильтрования фаголизата определяют активность полученного фага путем установления его титра. Титр фага, т. е. количество фаговых частиц в единице объема среды, находят методом агаровых слоев по Грациа. На газоне бактериальной культуры, выросшей на агаровой среде в чашке Петри, образуются стерильные пятна, или бляшки (негативные колонии фага). Негативные колонии имеют характерную для определенного фага форму (круглую, звездчатую, с четким краем, с мутной зоной по периферии и т. д.), по которой можно дифференцировать различные фаги. Зная, что одна фаговая частица инфицирует только одну бактериальную клетку, а стерильное пятно образуется в результате репродукции фага в этой клетке, можно подсчитать общее количество фаговых частиц в единице объема среды по числу стерильных пятен.

Специфичность фагов послужила основанием для их наименования по видовым или родовым названиям чувствительных к ним бактерий. Так, например, фаги, лизирующие дизентерийные бактерии Флекснера, называют дизентерийными фагами Флекснера, а фаги, лизирующие стафилококки, — стафилофагами и т. д.

Существуют монофаги, лизирующие культуры только одного определенного вида, а также типовые фаги, лизирующие варианты внутри данного вида. Типовые фаги отличаются наиболее высокой специфичностью. Они могут быть селекционированы к определенным вариантам бактерий при неоднократных пересевах моно- или полифагов, лизирующих родственные виды бактериальных культур.

Лизогения. Наряду с вирулентными фагами существуют умеренные фаги, отличающиеся от первых характером взаимодействия с бактери-

альной клеткой. Их основная особенность состоит в том, что они способны переходить из вегетативного состояния, присущего вирулентному фагу, в неинфекционную форму, названную профагом.

Профаг представляет собой геном вируса, ассоциированный с бактериальной хромосомой. В отличие от генома вирулентного фага, функция которого определяет активную репродукцию вируса, профаг воспроизводится как часть бактериальной ДНК и синхронно с ней реплицируется. Некоторые фаги (например, фаг P1) локализуются в цитоплазме бактериальной клетки и не включаются в ее хромосому. Бактериальные клетки, содержащие в своей хромосоме профаг, называются *лизогенными*, а явления, связанные с лизогенизацией, — *лизогенией*. Это название отражает потенциальную способность лизогенных бактерий к продукции фага. Переход профага в вегетативный фаг в естественных условиях существования лизогенных бактерий происходит нечасто. В результате такого перехода отдельные клетки бактериальной популяции, в которых произошло указанное превращение, лизируются и освобождают фаговые частицы.

Одной из особенностей лизогенных бактерий является приобретенный ими иммунитет к последующему заражению одноименным фагом. Вследствие этого освободившиеся из отдельных клеток вирионы не оказывают действия на остальную популяцию лизогенных бактерий.

Выявить эти фаги можно путем посева лизогенной культуры или ее фильтрата, освобожденного от бактерий, на так называемую индикаторную культуру, не лизогенную по данному фагу. При заражении клеток индикаторной культуры освободившимся из лизогенных бактерий фагом одни из них лизируются в результате продуктивной инфекции, другие подвергаются лизогенизации. Поэтому на газоне индикаторной культуры под агаровым покрытием на чашке Петри образуются типичные для умеренных фагов мутные бляшки с более плотным центром. Наличие просветленного участка в бляшке обусловлено лизисом клеток, а мутность и уплотнение связаны с ростом лизогенизированных бактерий.

Продукция фага лизогенными бактериями значительно увеличивается при их облучении ультрафиолетовыми лучами или под влиянием некоторых химических соединений, взаимодействующих с ДНК. Данный феномен называется индукцией фага и используется на космических кораблях для определения дозы радиации. Под влиянием радиации увеличивается число фаговых частиц, продуцируемых клетками лизогенных бактерий. Некоторые лизогенные бактерии могут утрачивать профаг самопроизвольно без перехода его в вегетативное состояние.

Как уже отмечалось, наличие профага в составе бактериальной хромосомы не мешает репликации ДНК бактериальной клетки и самого профага. Однако гены профага, встроенные в клеточную ДНК, не транскрибируются. Это связано с образованием в бактериальной клетке репрессора — низкомолекулярного белка, блокирующего считывание генетической информации, записанной в фаговой ДНК. Синтез репрессора контролируется генами профага. При инактивации репрессора ультрафиолетовыми лучами профаг выходит из состава бактериальной хромосомы и превращается в вегетативный фаг, который вызывает продуктивную инфекцию, заканчивающуюся лизисом клеток хозяина.

Лизогенизация бактерий лежит в основе фаговой, или лизогенной, конверсии, наблюдаемой у бактерий. Данный феномен заключается в приобретении лизогенными бактериями определенных признаков, например, способности продуцировать токсины, изменять морфологию или антигенные свойства и др. Эти признаки контролируются генами профага и бактериальной клетки или только профага.

Умеренные фаги могут быть дефектными, т. е. неспособными к образованию зрелых фаговых частиц ни в естественных условиях, ни под влиянием индуцируемых агентов. Такого рода фаги осуществляют трансдукцию и используются в генной инженерии.

Практическое применение бактериофагов. Фаги используются для типирования бактерий, а в ряде случаев для их индикации (выявления) в окружающей среде. Кроме того, они применяются для лечения и профилактики ряда инфекционных заболеваний.

В настоящее время в практике эпидемиологического обследования широко применяется *фаготипирование бактерий* — метод дифференцирования их внутри вида для определения фаготипа. Этот метод позволяет распознать подлинный источник инфекции и дает возможность проследить иногда очень сложный путь возбудителя от источника инфекции до восприимчивого организма.

Существует два способа фаготипирования бактерий. При первом бактерии подразделяют на фаготипы по свойствам выделяемых из них умеренных фагов, при втором — по чувствительности исследуемых бактерий к специфическим (типовым) фагам. Вследствие широкого распространения лизогении среди патогенных бактерий продуцируемые ими умеренные фаги служат своеобразной меткой, по которой можно проследить за судьбой их хозяина. На основании различий в спектре литического действия умеренных фагов, присущих данному типу (варианту) бактерий одного и того же вида, стало возможным дифференцировать их друг от друга. Это позволяет распознать родственные штаммы, выяснить их происхождение и пути распространения инфекции. При помощи данного метода определяют фаготипы сальмонелл, кишечных палочек и других бактерий.

При втором методе используют наборы типоспецифических фагов, способных вызывать лизис только определенных типов (вариантов) бактериальной культуры. В связи со сравнительно широким спектром литического действия вирулентных фагов они оказались малопригодными для этой цели. Поэтому в качестве типовых фагов используют умеренные фаги, выделенные из лизогенных культур. Они отличаются узкоспецифическим спектром литического действия и позволяют дифференцировать возбудителей на большое количество фаготипов. Так, например, этим методом удалось выявить до 72 фаговаров брюшнотифозных бактерий и до 90 фаговаров Salmonella typhimurium.

В 1955 г. В. Д. Тимаковым и Д. М. Гольдфарбом предложен новый метод определения патогенных микроорганизмов непосредственно в исследуемом материале без выделения чистой культуры. Этот метод, названный *реакцией нарастания титра фага*, основан на способности индикаторного фага к репродукции в чувствительных бактериях. При внесении такого фага в исследуемый материал, содержащий искомый возбудитель, определяется нарастание титра фага.

Реакция нарастания титра фага была разработана применительно к определению возбудителей дизентерии, брюшного тифа и паратифов, бруцеллеза, холеры и чумы. С помощью этой реакции оказалось возможным диагностировать возбудителей инфекционных заболеваний в материалах от людей, на разных объектах внешней среды, в воде и пищевых продуктах.

Фаги применяют с лечебной и главным образом с профилактической целью. Широкое использование химиотерапевтических препаратов и антибиотиков резко снизило интерес к лечебным и профилактическим препаратам фага. Однако в последнее время фаги вновь привлекли к себе внимание ввиду появления и все более широкого распространения лекарственноустойчивых форм патогенных и условно-патогенных бактерий. В нашей стране выпускаются препараты дизентерийного,

сальмонеллезного, коли-протейного, стафилококкового и других фа
а также наборы фагов для фаготипирования брюшнотифозн
бактерий, стафилококков и некоторых других бактерий.

ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

В последние четыре десятилетия исследования в области генети
микроорганизмов ознаменовались выдающимися открытиями. Он
имели важнейшее значение для дальнейшего развития биологически
медицинских наук. В них была установлена генетическая роль ДНК
расшифрованы тонкая структура гена и генетический код, механизм
репликации (редупликации) ДНК и регуляции синтеза белка у прокари
тов, выяснены закономерности мутагенеза и репараций поврежденны
участков ДНК. Результаты этих исследований позволили заложит
основы генной инженерии — раздела молекулярной генетики, разраб
тывающего методы манипуляций с генами, их переноса из одной клет
в другую и изучающего особенности функционирования пересаженны
генов.

Успехи молекулярной генетики стали возможны благодар
содружественной работе микробиологов, генетиков, химиков и физ
ков, которые в своих исследованиях использовали микроорганизмы.
Именно прокариоты, главным образом бактерии, а также вирус
оказались наиболее простой и удобной моделью для решени
кардинальных проблем молекулярной генетики.

Преимущество прокариотов перед эукариотами состоит прежд
всего в высокой скорости размножения, гаплоидности и большо
разрешающей способности методов генетического анализа этих микро
организмов. Формирование на питательных средах многомиллиардны
популяций бактерий в течение 15—20 ч позволяет проводить быстрый и
точный анализ происходящих в них количественных и качественны
изменений. Сравнительная простота постановки эксперимента обусло
вливает эффективность селективного анализа микробной популяции и
выделение единичных особей, мутировавших с частотой 10^{-9} и выше.
Наконец, гаплоидность бактерий, имеющих в отличие от эукариотов
одну хромосому, т. е. одну группу сцепления генов, обусловливает
отсутствие у них явления доминантности, что способствует быстрому
выявлению мутировавших генов.

Молекулярно-генетические исследования, проводимые в медицин
ской микробиологии, преследуют определенные цели. Они заключаются
в познании молекулярных основ наследственности и изменчивости
патогенных микроорганизмов, разработке методов и принципов
управления их жизнедеятельностью и в получении мутантов, полезных
для человека.

Изучение наследственности и изменчивости микроорганизмов
началось по существу с первых дней формирования микробиологии как
самостоятельной науки. Еще Пастер на примере возбудителей куриной
холеры, сибирской язвы и бешенства разработал методы ослабления
(аттенуации) патогенного действия микроорганизмов и получил
полезные для человека вакцинные штаммы бактерий и вирусов.

На ранних этапах развития микробиологии большое внимание уделялось изменчивости морфологических признаков, которая отмечается при воздействии химических и физических факторов на клетки микроорганизмов. Например, холерный вибрион под влиянием различных химических веществ образует крупные шары, длинные нити, зернистые элементы, а возбудитель туберкулеза в организме больного человека может превращаться в зернистые фильтрующиеся формы. Большое количество исследований в 20—30-х годах было посвящено изучению особой категории изменчивости, известной под названием микробной диссоциации. Она характеризуется образованием на плотной питательной среде гладких S-форм и шероховатых R-форм колоний у одного и того же вида бактерий, отличающихся друг от друга разными биологическими признаками. Вначале полагали, что микробная диссоциация возникает вследствие адаптации бактерий к факторам окружающей среды.

Впоследствии выяснилось, что в основе данного феномена лежат мутационные изменения.

Большое практическое значение имеют работы по получению вакцинных штаммов патогенных бактерий с резко ослабленными вирулентными свойствами. Так, в 1920 г. А. Кальметт и Ш. Герен получили штамм бактерий туберкулеза бычьего типа со сниженной вирулентностью путем длительного культивирования (в течение 13 лет) на картофельно-глицериновой среде с желчью. В 30—40-х годах были получены вакцинные штаммы чумных бактерий, бруцелл, возбудителя сибирской язвы, туляремии и др. Большой вклад в разработку проблемы получения вакцинных штаммов внесли советские исследователи Н. Н. Гинсбург, Н. А. Гайский, Б. Я. Эльберт, П. А. Вершилова, Р. А. Салтыков и др.

Исследования в области генетики микроорганизмов показали, что изменяться могут любые свойства микробной клетки: морфологические, биохимические, антигенные, вирулентные и др., а факторы, вызывающие эту изменчивость, довольно разнообразны. К ним относятся состав питательной среды, ее pH, концентрация минеральных солей, температура выращивания, действие фагов и лекарственных препаратов и т. д. Еще в 1925 г. советские ученые Г. А. Надсон и Г. С. Филиппов установили мутагенное действие рентгеновских лучей на дрожжи. Впоследствии было показано, что мутагенным свойством обладают ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация, многие химические соединения.

Однако микробиологические методы, использованные в ранних работах, не позволяли понять сущность процессов, ведущих к изменению свойств бактериальной клетки.

Этапным исследованием в развитии генетики микроорганизмов и всей молекулярной генетики явилась работа О. Эвери, К. Мак-Леода и К. Мак-Катри (1944), в которой было экспериментально доказано, что активным началом, обеспечивающим трансформацию невирулентных бескапсульных пневмококков в вирулентную форму, образующую капсулу, является ДНК. Это было первое исследование, установившее, что материальная основа наследственности — дезоксирибонуклеиновая кислота.

В начале 50-х годов генетические исследования микроорганизмо приобрели необычайно широкий размах. Были получены новы доказательства роли ДНК как материальной основы наследственност В опытах А. Херши и М. Чейс (1952) было показано, что пр инфицировании фагом клеток кишечной палочки в них проника только его ДНК, содержащая генетическую информацию дл воспроизведения потомства фага. Позднее ряд исследовател установили возможность получения полноценных вирионов для зараж ния чувствительных клеток одной вирусной РНК. В дальнейшем был изучены инфекционные свойства нуклеиновых кислот некоторых РНК ДНК-содержащих вирусов. Оказалось, что изолированная вирусна ДНК или РНК, проникая внутрь клетки хозяина, осуществляет те ж функции, что и нуклеиновая кислота, поступившая в клетку при з заражении полноценным вирусом. Эти данные свидетельствуют о том что вся генетическая информация у вирусов содержится в нуклеиновы кислотах — ДНК или РНК.

После того как Д. Уотсон и Ф. Крик (1953) доказали двунитчатую структуру ДНК, начался новый этап в развитии молекулярной генетики, который привел к расшифровке генетического кода, установлению особенностей синтеза и репликации ДНК. Особую роль в развитии бактериальной генетики сыграли работы Д. Ледерберга, В. Хейса, Ф. Жакоба, З. Вольмана по изучению половой дифференцировки бактерий и закономерности генетического обмена у прокариотов, которые происходят при трансформации, трансдукции и конъюгации. Дальнейшие исследования привели к открытию разнообразных плазмид, представляющих собой внехромосомные факторы наследственности, контролирующие важные свойства бактерий, в том числе резистентность к химиопрепаратам и патогенность. Трансмиссивность плазмид позволила использовать некоторые из них в качестве переносчиков генов от одних бактерий к другим, а также для переноса генов из клеток млекопитающих в бактериальные клетки. Таким образом, были заложены основы генной инженерии.

Особое значение для медицинской микробиологии имеют изучение генетики патогенных микроорганизмов, выявление возможных путей образования и селекции новых видов и разновидностей, а также направленное изменение возбудителей для получения вакцин.

Успехи в развитии генетики микроорганизмов показали, что основные законы наследственности и изменчивости одинаковы по своей сути для всех живых организмов и имеют единую материальную основу.

ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, ГЕНОТИП И ФЕНОТИП МИКРООРГАНИЗМОВ

Материальной основой наследственности, определяющей генетические свойства всех организмов, в том числе бактерий и вирусов, является ДНК. Исключение составляют только РНК-содержащие вирусы, у которых генетическая информация записана в РНК.

Фрагмент молекулы ДНК, контролирующий синтез одного белка или пептида, называется г е н о м. В генах записана генетическая

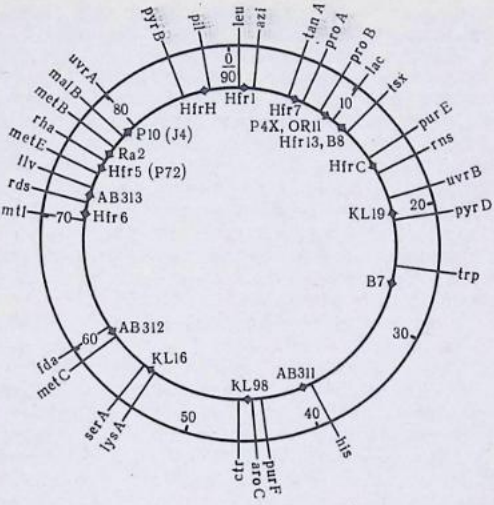


Рис. 28. Генетическая карта хромосомы E. coli. Стрелками указано направление переноса хромосом разных Hfr-штаммов.

информация относительно всех признаков, присущих клетке или вириону.

Гены, несущие информацию о синтезируемых микроорганизмами ферментах или структурных белках, называются структурными генами. Транскрипция структурных генов регулируется специальными регуляторными генами. Регуляция работы генов рассматривается в курсе биохимии.

Гены, или генетические детерминанты, у микроорганизмов организованы в относительно простую структуру, называемую хромосомой. По своему строению она является не хромосомой как таковой, а макромолекулой ДНК, организованной в нуклеоид клеток прокариотов. Однако генетический материал (ДНК), составляющий хромосому прокариотов, един как для человека, так и для микроорганизмов и ДНК-содержащих вирусов. Это и дало основание называть структуру, содержащую генетическую информацию микроорганизмов, хромосомой.

Хромосома E. coli представляет собой замкнутую в кольцо молекулу ДНК с молекулярной массой $2{,}9 \cdot 10$, содержащую дискретно расположенные гены (рис. 28). Циркулярная форма бактериальной хромосомы (ДНК) была установлена прямым физическим методом при помощи ауторадиографии и подтверждена в опытах по генетической рекомбинации.

Наряду с хромосомой генетический материал у бактерий может содержаться во внехромосомных генетических элементах — плазмидах,

находящихся или в цитоплазме клетки или в интегрированном хромосомой состоянии.

Гены, ответственные за синтез того или иного соединения, принято обозначать строчными начальными буквами, соответствующими названию данного соединения. Гены исходного, или дикого, типа обозначают со знаком плюс, например his^+ — гистидиновый ген, leu^+ — лейциновый ген, arg^+ — аргиновый ген и т. д. Гены чувствительности или резистентности, к лекарственным препаратам, фагам и ядам обозначают буквами s (sensitive — чувствительный) и r (resistant — резистентный). Например, чувствительность к стрептомицину записывают так: str^s, а резистентность — str^r.

Фенотип бактерий обозначают теми же символами, что и генотип, но с прописной буквы: например, генотипу his^+, leu^+, arg^+, str^s соответствует фенотип His^+, Leu^+, Arg^+, Str^r.

Генотип микробной клетки или вируса представлен совокупностью генов, определяющих потенциальную способность этих микроорганизмов к фенотипическому выражению любого из их признака. Это связано с условиями окружающей среды, которые способствуют проявлению (экспрессии) действия гена (генов).

Взаимоотношения между гено- и фенотипом у какого-либо организма можно наблюдать при его культивировании на питательной среде. Например, при выращивании двух штаммов E. coli, имеющих разные генотипы (lac^+ и lac^-), они одинаково проявят свой фенотип на среде без лактозы. Фенотипические различия между ними можно увидеть только на среде с лактозой (например, на среде Эндо), где бактериальные клетки с генотипом lac^+ образуют колонии красного цвета, а с генотипом lac^- — бесцветные колонии, поскольку они не ферментируют лактозу. Аналогичным образом патогенный генотип одного штамма бактерий можно отличить от непатогенного генотипа другого штамма только при заражении восприимчивого животного. В организме невосприимчивого животного их фенотипы будут идентичны.

У бактерий, имеющих широкий набор генов, функцию каждого из них обычно определяют не прямым, а косвенным путем на основании изменения или утраты определенного признака вследствие мутации в соответствующем гене. Таким образом, заключение о функции гена делают по результатам сравнительного изучения признака, присущего штаммам с полноценным (диким) и с мутировавшим геном.

При помощи генетического анализа определяют локализацию гена на бактериальной хромосоме и строят генетическую карту, представляющую собой схематическое изображение бактериальной хромосомы в виде кольца, поскольку ДНК нуклеоида бактерий, а также вирусов циркулярно замкнута (см. рис. 28).

Установление локализации гена и степени его сцепленности с другими позволяет «манипулировать» с ним, в частности замещать мутировавший ген полноценным и, наоборот, передавать гены в штаммы, обеспечивающие возможность их дальнейшего изучения.

В эксперименте наиболее часто используются ауксотрофные мутанты, не способные синтезировать какие-либо аминокислоты, витамины или другие соединения, мутанты, резистентные к антибиоти-

кам, фагу, или мутанты, утратившие способность к ферментации отдельных сахаров. С помощью селективных сред резистентные мутанты легко можно отбирать из большой популяции микроорганизмов дикого типа. Например, если высеять на среду со стрептомицином популяцию стрептомициночувствительных бактерий (10^9 и более клеток), содержащую лишь отдельные стрептомицинрезистентные клетки, то на этой среде вырастут только устойчивые бактерии и погибнут все остальные особи популяции.

В генетических исследованиях мутировавшие гены служат своего рода маркерами, дающими возможность судить о передаче генов и их функционировании. Сохранение у мутантов большинства маркеров, присущих исходным штаммам, позволяет с уверенностью говорить об их возникновении из бактерий дикого типа.

МОДИФИКАЦИИ

Фенотипические ненаследуемые изменения какого-либо признака или нескольких признаков микроорганизма называют модификациями. Они выражаются в изменении формы и размеров микробной клетки, морфологии колоний, биохимических, патогенных и антигенных признаков. Модификации определяются условиями окружающей среды, а у облигатных внутриклеточных паразитов (вирусы и др.) — клеткой хозяина.

Возникающие изменения признаков при модификации носят фенотипический характер, поскольку они не затрагивают генотипа микроба, хотя и находятся под его контролем, и утрачиваются в первом или последующих поколениях.

Модификации — эволюционно закрепленные адаптивные реакции микроорганизма в ответ на изменение условий окружающей среды. Эти реакции обеспечивают жизнеспособность микроба и исчезают после устранения действия фактора, вызывающего их образование.

Модификации, сохраняющиеся только в первых поколениях, называют кратковременными. К ним относится любое кратковременное изменение какого-либо признака, который исчезает при устранении действия вызвавшего его фактора: например, образование нестабильной L-формы бактерии под влиянием пенициллина с последующей реверсией к исходному типу после окончания действия данного антибиотика.

Существуют длительные модификации, которые сохраняются в потомстве в течение многих поколений. Например, стабильные L-формы бактерий могут сохраняться во многих генерациях. В конечном итоге они также утрачиваются и бактерии возвращаются к исходному типу.

Следует, однако, отметить, что стабильные L-формы могут возникать и в результате генотипических изменений.

Длительные модификации иногда очень трудно отличить от мутаций, поскольку их фенотип идентичен. Это можно сделать только в том случае, если известен фактор, вызвавший образование данной модификации, или путем генетического анализа. Кратковременные или длительные модификации могут сопровождаться ослаблением вирулентных свойств бактерий. Однако достаточно такую культуру

провести в нескольких пассажах через организм чувствительного животного, чтобы полностью восстановить ее вирулентные свойства. При мутации данные свойства не восстанавливаются.

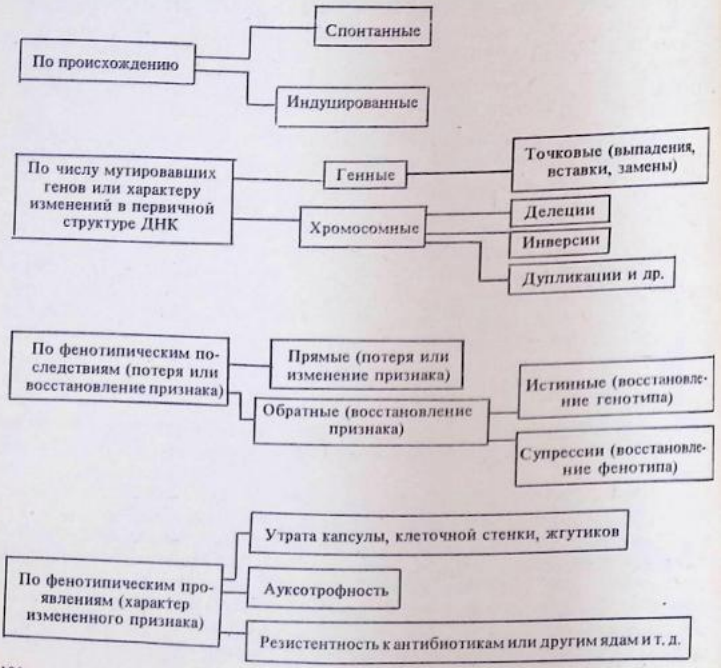
МУТАЦИИ

Мутации (изменения) в первичной структуре ДНК. Обычно они выражаются в наследственно закрепленной утрате какого-либо признака (признаков).

Мутации можно классифицировать по происхождению, локализации на хромосоме, характеру изменений в первичной структуре ДНК, фенотипическим последствиям для мутировавшей бактериальной клетки и другим признакам. Подобное деление носит условный характер, но оно лучше помогает понять механизм мутационных изменений.

По происхождению различают спонтанные и индуцированные мутации. К спонтанным относят такие мутации, причину возникновения которых трудно и даже невозможно связать с действием определенного фактора (мутагена). Спонтанные мутации образуются самопроизвольно в любой популяции микроорганизмов без видимого

Классификация мутаций



внешнего воздействия. Они составляют так называемый естественный, или спонтанный, фон, величина которого колеблется в зависимости от типа мутаций и вида микробной популяции. Спонтанные мутанты образуются до воздействия селекционирующих факторов, которые лишь отбирают ранее сформировавшиеся в популяции мутировавшие бактериальные клетки. Так, например, антибиотикорезистентные клетки предсуществуют в чувствительной бактериальной популяции, а не образуются в результате воздействия на нее соответствующего антибиотика. Последний только селекционирует резистентные особи, создавая условия для их размножения.

Одна из причин, объясняющая механизм возникновения спонтанных мутаций — ошибки в работе ДНК-полимеразы, возникающие во время репликации ДНК. Они заключаются в том, что данный фермент включает в синтезируемую дочернюю цепь вместо одного основания другое, некомплементарное основанию родительской цепи. Например, вместо аденина, комплементарного тимину, включается гуанин или цитозин.

У некоторых бактерий описано наличие так называемых генов-мутаторов, мутация которых в 100 раз и более увеличивает количество спонтанных мутаций.

У фага кишечной палочки (фаг Т4) изучена молекулярная основа действия гена-мутатора. Геном-мутатором оказался ген, контролирующий синтез ДНК-полимеразы. Измененная мутацией ДНК-полимераза приводит к резкому увеличению числа ошибок при репликации ДНК и соответственно к значительному количеству спонтанных мутаций. Гены-мутаторы вызывают замены пар оснований, в результате чего образуются точковые мутации.

Индуцированные мутации получают экспериментально под влиянием определенного физического или химического мутагена.

По количеству мутировавших генов и характеру изменений в первичной структуре ДНК различают генные и хромосомные мутации. Первые затрагивают только один ген и чаще всего являются точковыми, вторые распространяются на несколько генов.

Точковые мутации представляют собой выпадение, вставку или замену пары оснований. Последние могут быть простыми, или транзициями (замена пурина на пурин или пиримидина на пиримидин), и сложными, или трансверсиями (замена пурина на пиримидин или пиримидина на пурин). Замены оснований, как простые, так и сложные, ведут к изменению кодонов (триплетов), т. е. к изменению смысла генетической информации. Такие мутации называются миссенс-мутациями (с изменением смысла). В результате данной мутации вместо одной аминокислоты кодируется другая. Кроме того, мутации с заменами пар оснований могут привести к образованию бессмысленных кодов или нонсенс-кодонов (УАА, УАГ, УГА), которые не несут информации о синтезе какой-либо аминокислоты.

Мутации со вставками или выпадениями одной пары оснований ведут к изменению последовательности кодонов, что сопровождается нарушением порядка их считывания (транскрибирования). Такие мутации называются мутациями со сдвигом считывания или со сдвигом рамки. Если буквами А, В, С обозначить разные азотистые основания в нуклеотидах, которые составляют триплет — АВС, то при мутациях со

сдвигом считывания произойдут изменения, записываемые следующим образом:

АВСАВСАВСАВСАВСАВС ← Дикий тип → АВСАВСАВСАВСАВСАВС

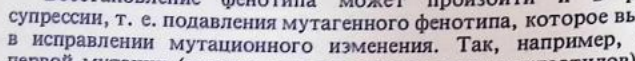
АВС ВСАВСАВСАВСАВС ← Мутант → АВСААВСАВСАВСАВСАВ

(выпадение основания А) (вставка основания А)

Таким образом, мутации, сопровождающиеся как выпадением, так и вставкой дополнительного нуклеотида в цепи ДНК, приводят к изменению всех последующих кодонов.

У микроорганизма, несущего точковую мутацию, может возникнуть вторичная мутация, в результате которой произойдет образование дикого фенотипа. При этом первичную мутацию, которая привела к возникновению мутантного фенотипа, называют прямой, а мутацию, обусловившую возврат к дикому фенотипу, — обратной. Возврат к дикому фенотипу может произойти в результате истинной реверсии, которая возможна в случае, если прямое мутационное изменение состоит в простой замене пары оснований. Так, если прямая мутация образовалась путем замены пары АТ на ГЦ, то обратная мутация — результат замены пары ГЦ на АТ. При истинной реверсии восстанавливается не только фенотип, но и генотип.

Восстановление фенотипа может произойти и в результате супрессии, т. е. подавления мутагенного фенотипа, которое выражается в исправлении мутационного изменения. Так, например, если при первой мутации (вставка или выпадение пары нуклеотидов) в одном участке ДНК произойдет мутация противоположного рода (выпадение или вставка) соответственно в другом участке, то правильность считывания информации восстанавливается. Такую супрессию, названную внутригенной, можно изобразить следующим образом:



где ВСАВСАВСА представляет собой фрагмент ДНК, несущий измененную в результате первой мутации информацию.

При внегенной супрессии вторичные мутации, подавляющие выражение первичного мутационного изменения, локализованы в так называемых генах-супрессорах, которые кодируют синтез транспортных РНК (тРНК). Мутации в таком гене приводят к изменению тРНК, которая в процессе трансляции приобретает способность соединиться с нонсенс-кодоном и подставлять в синтезирующийся полипептид соответствующую аминокислоту. Таким образом, когда в иРНК имеется нонсенс-мутация, биосинтез белка в ней не обрывается, а в белок включается аминокислота, принесенная мутантной тРНК. Функция белка при этом, как правило, восстанавливается, что приводит к восстановлению фенотипа. Существуют гены-супрессоры, которые восстанавливают мутации с изменением смысла, а у сальмонелл описаны гены-супрессоры, восстанавливающие мутации со сдвигом считывания. Таким образом, восстановление мутационного поражения генами-супрессорами происходит в процессе трансляции информации на рибосомы.

Хромосомные мутации носят характер крупных перестроек в отдельных фрагментах ДНК. Они возникают в результате выпадения меньшего или большего числа нуклеотидов (делеция), либо поворота участка ДНК на 180° (инверсия), либо повторения какого-нибудь фрагмента ДНК (дупликация).

Один из механизмов образования делеций, инверсий и некоторых других типов мутаций стал понятным только после открытия необычных генетических элементов в молекулах ДНК прокариотов и эукариотов. Такими генетическими элементами являются фрагменты ДНК определенной протяженности, способные перемещаться с одного участка ДНК на другой или с одного репликона на другой. Они получили название транспозируемых элементов (transpose — перемещаться). В настоящее время открыто несколько их типов, которые можно объединить в две группы.

В первую группу включены транспозируемые элементы, которые называются «вставки последовательностей оснований» IS (insertion – вставка, sequence – последовательность). Они представляют собой фрагменты ДНК длиной 1000 пар нуклеотидов и более; из них IS1–800 пар, IS2, IS3, IS4 – 1400, IS5 – 1250 и гамма-дельта – 5700 пар нуклеотидов.

Вторую группу транспозируемых элементов составляют так называемые транспозоны; их описано уже более 20. Транспозоны имеют разную длину – от 2000 до 20 500 пар нуклеотидов. В отличие от IS-элементов они содержат, помимо генетической информации, необходимой для детерминации ферментов транспозиции, гены, контролирующие синтез ферментов, инактивирующих или модифицирующих антибиотики (см. далее). Изучены транспозоны, содержащие гены синтеза термостабильного энтеротоксина и расщепления лактозы. Фаг Ми и некоторые другие также обладают свойствами транспозонов. Вполне вероятно, что список транспозонов в ближайшее время расширится. Все известные транспозоны по концам имеют прямые или инвертированные повторы оснований.

IS-элементы и транспозоны при перемещении с участка на участок в молекуле ДНК или с репликона на репликон (с хромосомы на плазмиду или наоборот и т. д.) могут включаться в какие-то гены. В результате возникает мутация, так как функция гена при включении транспозируемого элемента нарушается. При перемещении они могут вызывать делеции или инверсии генетического материала, а при включении в новый участок ДНК транспозируемые элементы вызывают дупликации в 5—9 пар нуклеотидов.

По фенотипическим последствиям для мутировавшей бактериальной клетки или вирусной частицы мутации можно подразделить на нейтральные, условно-летальные и летальные. Нейтральные мутации фенотипически не проявляются какими-либо изменениями признаков. Это объясняется тем, что мутация, изменяющая структуру фермента, заметно не отражается на его функциональной активности. Мутации, которые приводят к изменению, но не к утрате функциональной активности фермента, называют условно-летальными. В зависимости от условий окружающей среды клетки могут сохранять свою жизнеспособность или, наоборот, утрачивают ее. Так, например, ts-мутанты (температурочувствительные) бактерии сохраняют способность к синтезу ферментов, функционирующих при 37°С, но утрачивают этот признак при 42°С. В то же время у бактерий дикого типа соответствующие ферменты активны при обеих температурах.

Летальные мутации характеризуются полной утратой способности синтезировать жизненно важный для бактериальной клетки фермент или ферменты. Чаще всего эти мутации возникают при обширных

делециях, захватывающих группу генов, или при других в хромосомных мутаций. К ним относятся также мутации в г несуших информацию о синтезе ДНК-полимераз.

По фенотипическому проявлению мутации можно подразделит морфологические и биохимические. К первым относят такие мута которые сопровождаются утратой морфологических элементов ба риальной клетки: жгутиков, капсулы, клеточной стенки. Биохимич ми считается большинство мутаций, которые фенотипически прок ются в утрате способности синтезировать ферменты, необходимые ферментации сахаров (например, лактозы) или для образова аминокислот, ростовых веществ, азотистых оснований либо дру жизненно важных метаболитов.

Мутанты, нуждающиеся в определенных аминокислотах, азотис основаниях, ростовых факторах, называются ауксотрофными. О могут сохранять способность к росту лишь в том случае, если утр соответствующего фермента (ферментов) компенсируется внесение питательную среду готового продукта, образуемого при его непоср ственном участии.

Диссоциация бактерий. Своеобразной формой изменчивости, основе которой лежат мутации, является диссоциация бактерий. О проявляется в образовании двух типов колоний при рассеве чист культуры бактерий на твердой питательной среде. Один тип – колонии (rough — неровный) характеризуется неровными краями шероховатой поверхностью; второй тип — S-колонии (smooth гладкий) имеют круглую форму, гладкую поверхность. Проце диссоциации, т. е. расщепления бактериальных клеток, формирующи оба типа колоний, обычно протекает в одном направлении: от S- к R форме, иногда через промежуточные стадии образования слизисты колоний. Обратный переход R- в S-форму наблюдается редко.

В процессе диссоциации одновременно с изменением морфологи колоний меняются биохимические признаки, антигенные и патогенны свойства бактерий.

R-формы бактерий образуются в результате мутаций в группе генов контролирующих образование ферментов, участвующих в синтезе ЛПС клеточной стенки бактерий.

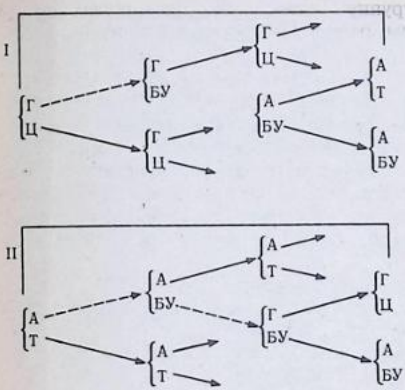
У некоторых бактерий (E. coli 0124, шигеллы Зонне) эти мутации происходят с необычайно высокой частотой (10^{-2} — 10^{-3}).

Для большинства патогенных бактерий характерен рост в вид *S*-формы колоний. Исключение составляют бактерии туберкулеза чумы, сибирской язвы и некоторые другие.

МУТАГЕНЫ

Индуцированные мутации у микроорганизмов и вирусов вызывают разнообразные по своей структуре и механизму действия химически соединения и различные физические факторы — мутагены. Они обладают разным механизмом действия на ДНК.

Аналоги азотистых оснований вызывают замену пар оснований АТ на ГЦ или ГЦ на АТ. Так, например, 5-бромурацил — аналог тимина, отличающийся от него лишь наличием атома брома, заменяющего метильную группу, вместо аденина «ошибочно» спаривается с гуани-



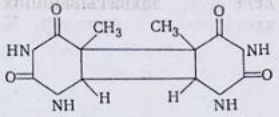


Рис. 30. Структура тиминового димера.

Рис. 29. Схема замен пар оснований при включении 5-бромурацила в состав ДНК (по Фризу).
1 — ошибка включения, приводящая к замене ГЦ → АТ; II — ошибка репликации, приводящая к замене АТ → ГЦ.

ном. Такая ошибка может совершаться в момент включения аналога в состав ДНК, тогда она называется ошибкой включения. Ошибочное спаривание с гуанином может произойти и при последующей репликации ДНК, содержащей 5-бромурацил. В последеном случае имеет место так называемая ошибка репликации, в результате которой происходит замена АТ → ГЦ (рис. 29).

2-Аминопурин является аналогом аденина. Вместо тимина он спаривается с цитозином, что приводит к различного рода простым заменам пар оснований (АТ → ГЦ).

Азотистая кислота дезаминирует гуанин, цитозин или аденин. При этом цитозин превращается в урацил, спаривающийся с аденином (замена ГЦ → АТ), а аденин — в гипоксантин, спаривающийся с цитозином (замена АТ → ГЦ). Дезаминирование гуанина, по-видимому, не вызывает мутаций.

Акридиновые красители непосредственно комплексуются с ДНК и часто вызывают выпадения или вставки оснований.

Многие нитрозосоединения (нитрозогуанидин, нитрозомочевина и др.) обладают высокой мутагенной активностью, за что получили название супермутагенов.

Ультрафиолетовые лучи вызывают повреждения, которые характеризуются главным образом образованием димеров тимина (рис. 30). Эти повреждения могут носить как летальный, так и предмутационный характер.

Установлена лишь внутригенная специфичность мутагенов. Она состоит в том, что различные мутагены наиболее часто повреждают определенные (специфические для каждого из них) участки в одном и том же гене. Такие участки называют «горячие точки».

РЕПАРАЦИИ

Исследования по изучению летального и мутагенного действия ультрафиолетовых лучей положили начало учению о репарации повреждений клеточного генома (ДНК).

До относительно недавнего времени геном клеток рассматривался как своего рода пассивная мишень, подвергаемая действию повреждающих агентов. В исследованиях с бактериями установлено, что клетки обладают специальными системами, восстанавливающими повреждения генетического материала. Наличие этих систем обусловливает относительную резистентность бактерий к агентам, повреждающим их геном. Репарация повреждений ДНК осуществляется ферментами, находящимися под контролем специальных генов. Мутации в этих генах, нарушающие работу репарирующих систем, приводят к резкому повышению чувствительности бактерий к различного рода радиационным воздействиям и другим агентам, повреждающим ДНК.

Одна из систем, восстанавливающих повреждения ДНК, вызванные УФ-лучами, названа системой фотореактивации, или пострепликативной репарации. Ферменты, обеспечивающие фотореактивацию, действуют в присутствии видимого света и осуществляют расщепление тиминовых димеров, превращая их в мономерные формы.

Активность другой системы, восстанавливающей повреждения ДНК, вызванные УФ-лучами, обеспечивается суммой ферментов, действующих в отсутствие видимого света. Эта система названа системой темновой, или дорепликативной, репарации.

Темновая репарация осуществляется в несколько этапов. Первый этап — надрезание специфической эндонуклеазной цепи молекулы ДНК в области повреждения. Далее надрезанный участок ДНК, содержащий повреждение, удаляется ферментом экзонуклеазой или ДНК-полимеразой I, обладающей экзонуклеотической активностью. Следующий этап — восстановление удаленного участка ДНК по матрице второй нити либо ДНК-полимеразой I, либо ДНК-полимеразой III. Последний этап состоит в соединении новообразованного участка с основной цепью ДНК-ферментом лигазой. Бактериальная система темновой репарации восстанавливает не только собственную ДНК, но и ДНК фагов, инфицирующих клетку, т. е. обеспечивает так называемую реактивацию клеткой хозяина. При этом мутанты, утратившие способность к темновой репарации, обладают резко повышенной чувствительностью не только к летальному, но и к мутагенному действию УФ-лучей. Отсюда вывод, что возникновение основной массы индуцированных УФ-лучами мутаций обязано, по-видимому, димерам, не подвергшимся удалению и оставшимся в ДНК облученных клеток к моменту ее репликации. Следовательно, часть тиминовых димеров, образовавшихся в результате действия УФ-лучей, может оказаться непрепарированной. Однако они могут быть репарированы системой пострепликативной репарации.

В дорепликативной (темновой) и пострепликативной репарациях участвует ряд ферментов, образование которых контролируется специальными генами. К этим ферментам относятся эндонуклеазы, ДНК-полимераза I, которой свойственны экзонуклеазная и ДНК-полимеразная активность, лигаза, обеспечивающая воссоединение существенное значение приобретают ферменты, участвующие в рекомбинационных процессах.

вновь синтезированных в процессе репарации фрагментов ДНК. Во втором случае

Основную роль в формировании индуцированных УФ-лучами мутаций играют процессы, совершающиеся в пострепликативной репарации. Повреждения ДНК, вызванные химическими мутагенными агентами, также могут репарироваться клеткой.

Имеющиеся данные позволяют полагать, что отдельные этапы репарации повреждений, вызванных радиацией и некоторыми химическими агентами (например, алкилирующими соединениями), осуществляются одними и теми же ферментами, в частности ДНК-полимеразой I.

Значение, которое имеют исследования по изучению репаративных процессов, выходит далеко за пределы микробиологии.

Репарирующие системы присущи не только микроорганизмам, но также клеткам человека и животных. Они способны восстанавливать повреждения, которые возникают под влиянием агентов, вызывающих лучевую болезнь, рак и другие патологические состояния. Так, например, смертельно наследованное заболевание человека Xeroderma pigmentosum связано с тем, что клетки кожи больных лишены системы, восстанавливающей повреждения их ДНК, вызванные УФ-лучами. В результате этого при контакте с УФ-лучами у таких больных возникает рак кожи с метастазами, заканчивающийся смертью.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМБИНАЦИИ

Микроорганизмам, как и высшим организмам, свойственны генетические рекомбинации. Рекомбинационный процесс у бактерий имеет свои особенности. Это в первую очередь определяется способом их размножения и закономерностями передачи генетического материала. Известно, что генетические рекомбинации у клеток эукариотов совершаются в ходе процессов, сопровождающих половое размножение путем реципрокного (взаимного) обмена фрагментами хромосом. При таком обмене генетическим материалом из двух рекомбинирующих родительских хромосом образуются две рекомбинантные хромосомы. Применительно к клеткам это означает, что в результате рекомбинаций возникают две рекомбинантные особи. Прокариотам не свойственно половое размножение. Рекомбинация у них происходит в результате проникновения в клетку реципиента не всей хромосомы донора, а только части ее. Это приводит к формированию неполной зиготы — мерозиготы. В результате рекомбинаций в мерозиготе образуется только один рекомбинант. Генотип такого рекомбинанта представлен в основном генотипом реципиента с включенным в него фрагментом хромосомы (ДНК) донора. Вследствие этого реципрокность генетических рекомбинаций у бактерий не может быть выявлена. Вместе с тем в тех случаях, когда анализу могут подвергаться оба рекомбинирующих генома (например, при рекомбинациях между бактериальной хромосомой и плазмидой), реципрокность генетического обмена оказывается свойственной и бактериям.

Эта особенность генетических рекомбинаций у бактерий создает определенные трудности при анализе возникающих у них рекомбинаций и не позволяет применить для их изучения ряд методов и расчетов, разработанных в генетических исследованиях с клетками высших организмов. Для бактерий предложены специальные методы генетического анализа. Они позволяют не только устанавливать относительное расположение генов, но и изучать их тонкую структуру. Именно бактерии и фаги послужили объектом для многих исследований по выяснению механизмов образования рекомбинаций.

Так, в экспериментах с бактериями были получены данные, свидетельствующие о физическом включении фрагментов ДНК донора в хромосому реципиента, т. е. об образовании рекомбинантов путем кроссинговера. Кроссинговер — образование перекрестов между рекомбинирующими структурами. На рис. 31 изображена схема построения рекомбинантной нити ДНК, формирующейся по этому механизму. Включение генетических маркеров донора в геном реципиента требует двух перекрестов. Существуют и другие механизмы генетических

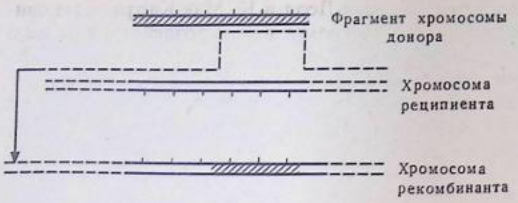


Рис. 31. Схема образования хромосомы рекомбинанта.

рекомбинаций у бактерий. Так, было показано, что промежуточным этапом рекомбинации является образование так называемых соединенных молекул, т. е. промежуточных комплексов молекул ДНК реципиента и донора, соединенных водородными связями. Этот этап сменяется образованием ковалентно связанных молекул, т. е. интеграцией генетического материала донора в геном реципиента.

Генетические рекомбинации возникают в результате комплексных процессов, протекающих с участием ряда ферментов. Они могут захватывать большие участки хромосомы или происходить в пределах отдельных генов.

Существуют специальные гены (rec-гены), детерминирующие рекомбинационную способность клеток-реципиентов.

Передача генетического материала от одних бактерий другим может осуществляться путем трансформации, трансдукции и конъюгации.

ТРАНСФОРМАЦИЯ

Трансформация — непосредственная передача генетического материала (ДНК) донора клетке-реципиенту. История открытия феномена трансформации связана с исследованием Ф. Гриффитса, который еще в 1928 г. описал превращение бескапсульного авирулентного пневмококка в капсульный вирулентный вариант. Он одновременно вводил в брюшную полость мышей живых авирулентных пневмококков типа II, лишенных капсулы, и убитых вирулентных пневмококков типа III, образующих капсулу. Результат оказался неожиданным: животные погибли от пневмококковой инфекции, а из крови мышей был выделен пневмококк типа II, образующий капсулу. Таким образом, в организме мыши убитая культура капсульного пневмококка передавала способность образовывать капсулу живым бескапсульным бактериям. В дальнейшем было показано, что этот феномен можно воспроизводить в опытах in vitro при обработке авирулентных пневмококков экстрактом убитых капсульных вирулентных пневмококков.

Стало очевидным, что экстракт убитых бактерий содержит активное начало, обусловливающее наследственное изменение свойств бактерий.

Только в 1944 г. О. Эвери, К. Мак-Леод и К. Мак-Карти установили природу трансформирующего экстракта путем воздействия на него различных факторов и ферментов, избирательно разрушающих ДНК, РНК и белок. При этом выявили, что протеолитические ферменты и рибонуклеаза не снижали трансформирующей активности экстракта. Прогревание при температуре, разрушающей белки, также не влияло на этот процесс; более того, очистка от белка не только не снижала эффективность трансформации, но, наоборот, увеличивала ее. В то же время трансформирующая активность экстрактов полностью снималась при действии дезоксирибонуклеазы — фермента, разрушающего ДНК.

Из полученных данных следовало, что активным началом трансформирующего экстракта является ДНК, которая определяет генетические свойства организма и служит носителем генетической информации.

Феномен трансформации воспроизводится в опытах с различными патогенными и непатогенными бактериями: пневмококками, стрептококками, менингококками, палочкой инфлюэнцы, сенной палочкой и др. С помощью донорской ДНК в клетку обычно передается только один ген, например контролирующий капсулообразование, синтез необходимого клетке метаболита или фермента, расщепляющего определенный сахар, и т. д. Это связано с протяженностью трансформирующего фрагмента ДНК, которая не превышает $^{1}/_{100}$ длины всей бактериальной хромосомы, т. е. включает один ген или несколько тесно сцепленных генов.

Эффективно трансформация происходит в опытах с бактериями одного и того же вида, имеющими различный генотип. Так, например, путем трансформации у различных штаммов одного и того же вида бактерий можно замещать гены дикого типа на мутировавшие гены или воспроизводить замены обратного порядка. В первом случае ДНК выделяется из мутанта, во втором — из бактерий, несущих аллель гена дикого типа. Действию этой ДНК подвергаются в первом случае штаммы дикого типа, а во втором — мутант. Трансформацию можно наблюдать и у бактерий разных видов. Однако чем менее родственны виды бактерий, тем труднее воспроизводится данный феномен. Бактерии, из которых выделяют трансформирующую ДНК, являются донорами, бактерии, подвергающиеся действию ДНК, — реципиентами.

Трансформирующему воздействию ДНК поддаются не все клетки бактериальной популяции, а только определенная их часть. Клетки, способные воспринимать ДНК, называются компетентными. Состояние компетентности у них непродолжительно и возникает в определенные периоды роста бактериальной культуры, чаще всего совпадающих с концом лаг-фазы. По-видимому, в состоянии компетентности клеточная стенка бактерий является проницаемой, что создает условия для проникновения в нее высокополимерных молекул ДНК.

Способность к «естественному» приобретению состояния компетентности присуща ранее перечисленным трансформабельным видам бактерий. Другие бактерии, например кишечные палочки, не являются компетентными. Для воспроизведения трансформации у таких бактерий необходима предварительная их обработка факторами, повышающими проницаемость клеточной стенки для трансформирующей ДНК.

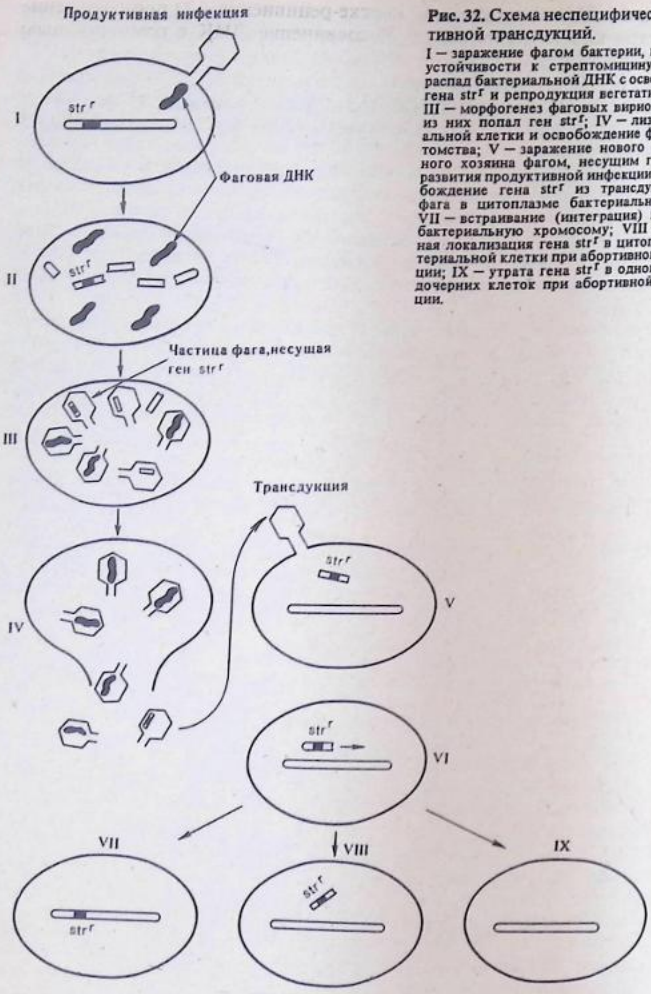


Рис. 32. Схема неспецифической и абортивной трансдукций.

I — заражение фагом бактерии, несущей ген устойчивости к стрептомицину (str^r); II — распад бактериальной ДНК с освобождением гена str^r и репродукция вегетативного фага; III — морфогенез фаговых вирионов. В одном из них попал ген str^r; IV — лизис бактериальной клетки и освобождение фагового потомства; V — заражение нового бактериального хозяина фагом, несущим ген str^r, без развития продуктивной инфекции; VI — освобождение гена str^r из трансдуцирующего фага в цитоплазме бактериальной клетки; VII — встраивание (интеграция) гена str^r в бактериальную хромосому; VIII — автономная локализация гена str^r в цитоплазме бактериальной клетки при абортивной трансдукции; IX — утрата гена str^r в одной из пяти дочерних клеток при абортивной трансдукции.

например воздействие ионов Ca^{2+}, глубокое замораживание и оттаивание и др.

Трансформирующей активностью обладают двунитчатые фрагменты ДНК, молекулярная масса которых не менее $0{,}5—1 \cdot 10^6$. Процесс трансформации бактерий можно подразделить на несколько фаз:

1) адсорбция ДНК-донора на клетке-реципиенте; 2) проникновение ДНК внутрь клетки-реципиента; 3) соединение ДНК с гомологичным участком хромосомы реципиента с последующей рекомбинацией.

В опытах с меченой ДНК было показано, что после проникновения внутрь клетки трансформирующаяся ДНК деспирализуется. Затем происходит физическое включение любой из двух нитей ДНК-донора в геном реципиента.

Эффективность спаривания трансформирующей ДНК с гомологичным участком хромосомы реципиента зависит от гомологии ДНК донора и реципиента. Чем больше гомология, тем эффективнее спаривание, что определяет конечный результат трансформации, т. е. количество формирующихся рекомбинантов (трансформантов). Отсюда ясно, почему межвидовая трансформация наблюдается гораздо реже, чем внутривидовая.

ТРАНСДУКЦИЯ

Передача генетического материала от одних бактерий другим с помощью фагов (рис.32) **называется трансдукцией.** Этот вид генетического обмена открыт Н. Циндером и Дж. Ледербергом. Различают три типа трансдукции: неспецифическую, или общую, специфическую и абортивную.

Неспецифическая трансдукция. В процессе репродукции фага в момент сборки фаговых вирионов (морфогенез) в их головку вместе с фаговой ДНК может включаться какой-либо фрагмент ДНК бактерии-донора. При этом сам фаг становится дефектным, поскольку он утрачивает часть своего генома. Такие дефектные трансдуцирующие фаги составляют примерно 0,3% от всего его потомства. В связи с тем что в головку фага может включаться любой фрагмент ДНК бактерии-донора, при неспецифической трансдукции в клетки реципиентного штамма могут переноситься различные бактериальные гены донора, например гены, контролирующие способность синтезировать аминокислоты, пурины, пиримидины, расщеплять углеводы, гены резистентности к антибиотикам и др.

Принесенный фагом фрагмент ДНК-донора способен включаться в гомологичную область ДНК клетки-реципиента путем рекомбинации. Таким образом, при неспецифической трансдукции трансдуцирующие фаги являются только переносчиком генетического материала от одних бактерий к другим, поскольку сам процесс не связан с лизогенизацией бактериальной культуры, т. е. включением фаговой ДНК в бактериальную хромосому.

Специфическая трансдукция. В отличие от неспецифической характеризуется способностью фага переносить от бактерий-доноров к бактериям-реципиентам только определенные гены. Это связано с тем, что образование трансдуцирующего фага происходит путем соединения его ДНК со строго определенными бактериальными генами, расположенными на хромосоме клетки донора рядом с профагом (рис. 33). Например, трансдуцирующий фаг λ переносит ген gal, контролирующий ферментацию галактозы, или ген bio, детерминирующий синтез биотина, поскольку на бактериальной хромосоме они сцеплены с фаговой ДНК. При этом прилегающие к профагу λ

бактериальные гены выщепляются из состава хромосомы, в то вре
как часть генов профага остается в ее составе. Дефектный фаг
несущий ген gal клетки-донора, обозначается λdgal, а ген bio — λdbi
При взаимодействии таких фагов с клетками штамма-реципиен
происходит их лизогенизация и включение гена клетки донора
хромосому бактерии-реципиента вместе с ДНК дефектного фа
Бактерии, лизогенизированные дефектным фагом, невосприимчив
как и все лизогенные клетки, к последующему заражению тем ж
вирулентным фагом. Вместе с тем лизогенизированные дефектны
фагом бактерии в обычных условиях неспособны образовывать зрелы
фаг ни спонтанно, ни при воздействии индуцирующих факторов.

Абортивная трансдукция. При абортивной трансдукции принесенный фагом фрагмент хромосомы донора не включается в хромосому клетки-реципиента, а располагается в ее цитоплазме и может в таком виде функционировать. Во время деления клетки трансдуцированный фрагмент ДНК-донора может передаваться только одной из двух дочерних клеток, т. е. наследуется однолинейно и в конечном итоге утрачивается в потомстве.

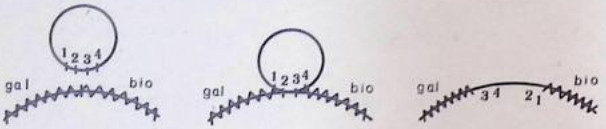


Рис. 33. Схема включения ДНК профага λ в хромосому бактериальной клетки. Объяснение в тексте.

КОНЪЮГАЦИЯ

Конъюгация — перенос генетического материала из клетки-донора в клетку-реципиента при их скрещивании. Процесс конъюгации у бактерий впервые был обнаружен Д. Ледербергом и Э. Тейтумом в 1946 г. Ученые воспроизвели прямое скрещивание бактерий путем их совместного культивирования. При этом генетический материал от одних бактерий (доноров) передавался другим бактериям (реципиентам). Донорами генетического материала являлись клетки, обладающие так называемым половым F-фактором (fertility — плодовитость). Эти клетки были названы F^+-клетками. Бактериальные клетки, не имеющие F-фактора, не способны быть генетическими донорами; они являются реципиентами генетического материала и обозначаются F^- – клетки.

Половой фактор относится к числу конъюгативных плазмид и представляет собой циркулярно замкнутую молекулу ДНК с молекулярной массой $64 \cdot 10^6$. F – плазмида контролирует синтез половых ворсинок (F-пили), способствующих эффективному соединению клеток-доноров с клетками-реципиентами, а также независимую от хромосомы репликацию собственной ДНК и синтез продуктов, обеспечивающих перенос генетического материала как самой F-плазмиды, так и хромосомы клетки.

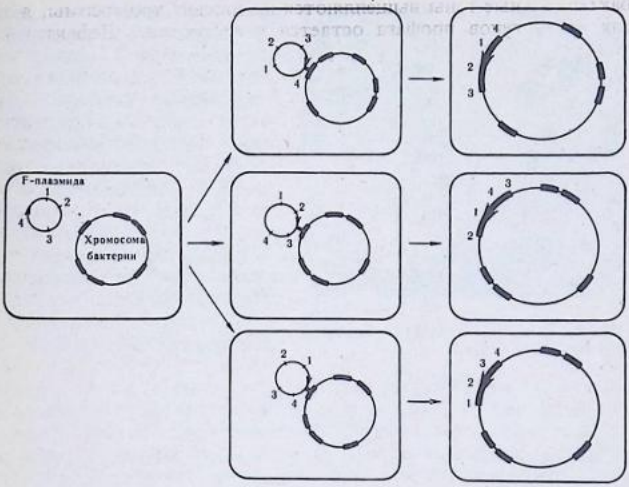


Рис. 34. Схема включения F-плазмиды в бактериальную хромосому.

Утолщения — гомологические участки ДНК в хромосоме бактерии, в которые может включиться плазмидная ДНК. Цифрами обозначен порядок расположения генов в плазмиде.

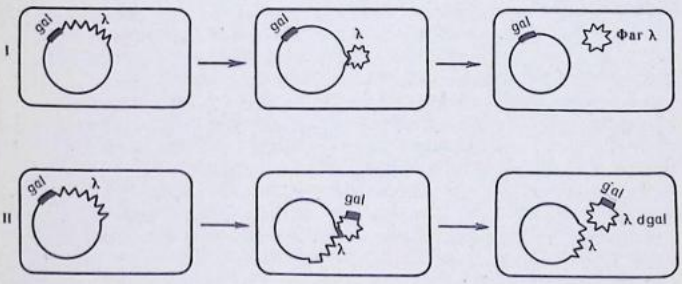


Рис. 35. Вышепление ДНК профага из хромосомы E. coli.

I — образование полноценного фага λ ; II — образование дефектного фага λ, несущего ген своего хозяина.

Перенос генетического материала детерминируется tra-опероном F-плазмиды (от англ. transfer — перенос).

При скрещивании F^+- и F^--клеток половой фактор передается независимо от хромосомы донора с высокой частотой, близкой к 100 %. Передача генетического материала хромосомы происходит с низкой частотой, равной 10^{-5}—10^{-6}; при этом почти все клетки-реципиенты получают половой фактор и становятся F^+-клетками. Перенос как F-



Рис. 36. Конъюгация бактерий. Электронная микрофотография.

фактора, так и хромосомы проис
дит только в одном направлени
от донорских F^+-клеток к реци
ентным F^--клеткам. Половой ф
тор можно удалить (элиминир
вать) из клетки, обработав посл
нюю некоторыми веществами, т
кими, как акридиновый оранжев
или бромистый этидий, в результ
те чего они теряют свойства до
ра. Сравнительно легкая элими
ция F-плазмиды и очень быстрая
эффективная ее передача реци
ентным клеткам дали основани
считать, что она располагается
цитоплазме бактерий вне хромос
мы.

F-плазмида обладает способностью включаться (интегрировать)
определенные участки бактериальной хромосомы и становиться часть
ее, так же как и профаг λ (рис. 34). В некоторых случаях F-плазмида о
вобождается из хромосомы, захватывая при этом бактериальные гены
расположенные рядом с ней, аналогично профагу λ (рис. 35). Таки
плазмиды обозначают F′ с указанием названия включенного в ее соста
гена, например F′lac, который при передаче реципиенту наделяет его
способностью ферментировать лактозу.

При интеграции F-плазмиды в состав бактериальной хромосомы
образуется так называемый Hfr-штамм (High frequency of recombi-
nation — высокая частота рекомбинации). При скрещивании Hfr-штам-
ма с F^--бактериями F-фактор, как правило, не передается, а гены
бактериальной хромосомы передаются с высокой частотой.

Первым этапом процесса конъюгации является соединение клеток-
доноров F^+ или Hfr с клетками-реципиентами. Как уже отмечалось,
эффективному соединению способствует наличие у донора F-пили.
Затем между клетками образуется конъюгационный мостик, через
который из клетки-донора в клетку-реципиент передается генетический
материал — либо F-плазмиды, либо хромосомы (рис. 36). В момент
контакта клетки-донора с клеткой-реципиентом в первой начинается
серия процессов, ведущих к разрыву эндонуклеазой одной из цепей ДНК
донора у фактора F и началу репликации этой цепи ДНК. Растущая цепь
с 5′ конца через конъюгационный мостик проникает в клетку реципиен-
та и сразу же достраивается до двунитчатой структуры. Оставшаяся в
клетке-доноре цепь ДНК является матрицей для синтеза второй цепи.
Таким образом, при конъюгации передается только одна цепь ДНК-
донора, а вторая, комплементарная, цепь достраивается в клетке-
реципиенте (рис. 37).

Эндонуклеотический надрез, возникающий в ДНК донора при
конъюгационном синтезе, разделяет геном F-плазмиды на две части.
В составе этого генома содержится ген O, определяющий начальную O-
точку (origin — начало) передачи хромосомы. Одна часть генома F-
плазмиды с геном O первой поступает в клетку-реципиент, вторая

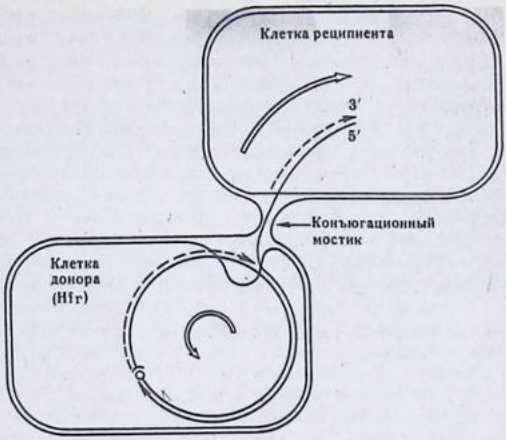


Рис. 37. Схема переноса бактериальной хромосомы (ДНК) из клетки донора (Hfr) в клетку реципиента.
Стрелками указано направление переноса. Пунктирной линией обозначен синтез дочерней нити ДНК на матрице материнской нити.

часть — последней. F-плазмида определяет не только О-точку, характерную для каждого штамма, но и направление передачи хромосомы.

Конъюгационный мостик непрочен, он легко разрывается, не нарушая жизнеспособности конъюгирующих клеток. Соответственно в процессе передачи может нарушаться целостность хромосомы. Все это объясняет чрезвычайно редкую передачу фактора F от Hfr-бактерий к F^--клеткам, так как для этого необходимо приобретение реципиентом как начального, так и конечного участка хромосомы донора.

Обычно Hfr-штаммы передают с высокой частотой не всю хромосому, а лишь близколежащие к О-точке гены. Путем включения F-фактора в различные участки хромосомы получены разнообразные Hfr-штаммы, различающиеся по локализации О-точек и направлению передачи хромосомы.

СПОСОБЫ СЕЛЕКЦИИ РЕКОМБИНАНТОВ

При любом способе скрещивания (трансформация, трансдукция, конъюгация) необходимы условия, обеспечивающие селекцию образующихся рекомбинантов. В случае трансдукции и трансформации это сделать относительно несложно, так как трансдуцирующий и трансформирующий факторы (фаголизат и трансформирующая ДНК), используемые в качестве доноров, не содержат живых бактерий. Следовательно, необходимо обеспечить лишь селекцию клеток-реципиентов. При конъюгации селекция должна обеспечиваться относительно клеток как реципиента, так и донора.

При трансдукции и трансформации для отбора рекомбинант используют среду, на которой не могут расти бактерии-реципиенты, способны давать рост рекомбинанты. Если, например, реципиент является штамм, не способный синтезировать триптофан, а трансду рующий фаголизат или трансформирующая ДНК получены бактерий, синтезирующих эту аминокислоту, то селективной сред для отбора рекомбинантов должна быть среда, лишенная триптоф на. На этой среде клетки реципиента не будут расти, а рекомбинанты которые приобрели способность синтезировать триптофан, буд формировать колонии.

При высеве бактерий после конъюгационного скрещивания вместе рекомбинантами высеваются живые клетки реципиента и донора Поэтому в качестве реципиента берут штамм, не только зависимый к какой-то аминокислоте, например триптофану, но и резистентный стрептомицину. Донором служит штамм, независимый по триптофан (прототроф), но чувствительный к стрептомицину. Селективной средо в данном случае является глюкозосолевая среда со стрептомицином необходимыми реципиенту аминокислотами, кроме триптофана, по которому ведется селекция. Клетка-реципиент не будет расти на такой среде по причине отсутствия триптофана, а при наличии стрептомицина вырастут только рекомбинанты, которые сохранили стрептомицино стойчивость реципиента и приобрели способность синтеза триптофана за счет включения в их хромосому соответствующего гена донора.

Отбор рекомбинантов можно производить и по другим маркерам, когда в качестве донора и реципиента используются штаммы, зависимые по разным аминокислотам.

Селекция рекомбинантов является первой ступенью генетического анализа позволяющего определить локализацию генов на бактери альной хромосоме, т. е. осуществить генетическое картирование.

Современная генетическая наука располагает широким арсеналом путей и методов генетического анализа. Можно не только установить локализацию генов относительно друг друга, но и исследовать их тонкую структуру. Это в свою очередь дает возможность изучать различные клеточные функции на уровне продуктов определенных генов.

ПЛАЗМИДЫ БАКТЕРИЙ

Плазмиды — внехромосомные генетические элементы, т. е. физически независимые от хромосомы молекулы ДНК различной молекулярной массы, обладающие свойствами репликона — способностью к независимой репликации. Любой дополнительный к хромосоме репликон может считаться плазмидой. Плазмиды не являются обязательными генетическими структурами бактериальной клетки, необходимыми для проявления ее жизнеспособности. Однако они могут детерминировать довольно важные свойства клеток, например способность к передаче генетического материала донора при конъюгации (F-плазмида), устойчивость к антибиотикам, сульфаниламидным препаратам (R-плазмиды), синтез бактериоцинов (Col-плазмиды), токсинов (Ent-плазмиды), гемолизинов (Hly-плазмиды) и др. У бактерий обнаружены плазмиды, не проявляющиеся фенотипически. Такие плазмиды получи-

ли название криптических, т. е. скрытых (cryptic — скрытый). Свойством плазмид обладают также неинфекционные геномы фагов PI и λ.

Все плазмиды разделяют на конъюгативные и неконъюгативные. Первые переносят собственную ДНК от клетки-донора в клетку-реципиент при конъюгации. Вторые неспособны к конъюгационному переносу из одной клетки в другую. Типичным примером конъюгативной плазмиды являются F-плазмида, а также некоторые Col-плазмиды, R-плазмиды и др.

Способность конъюгативных плазмид выполнять функцию донора определяется наличием в них tra-оперона, в состав которого входят гены, ответственные за конъюгационный перенос ДНК. Tra-опероны различных конъюгативных плазмид обладают выраженным структурным и функциональным сходством, что указывает на общность их происхождения. Молекулярная масса конъюгативных плазмид составляет от 26 до $75 \cdot 10^6$. Неконъюгативные плазмиды имеют меньшую молекулярную массу — не более $10 \cdot 10^6$.

Некоторые плазмиды обладают способностью существовать в естественных условиях в двух альтернативных состояниях: физически независимом от хромосомы и в интегрированном с хромосомой. Примером является F-плазмида. Некоторые другие плазмиды также могут интегрировать в хромосому бактериальной клетки, но, как правило, только в определенных условиях. Если конъюгативная плазмида интегрирована в хромосому, то образуются Hfr-клетки, способные передавать генетический материал хромосомы при конъюгации с клеткой-реципиентом.

Обычно родственные плазмиды не могут сосуществовать в одной клетке. Этот феномен, получивший название несовместимости, стал основным признаком при классификации плазмид. Плазмиды, не способные к совместному существованию в одной клетке, относят к одной группе несовместимости. В настоящее время известно 25 таких групп, и их число продолжает увеличиваться.

При делении материнской клетки плазмиды равномерно распределяются между дочерними бактериями. Наследование плазмид в ходе жизненного цикла популяции обеспечивается полуконсервативной репликацией плазмидной ДНК. Генетический контроль репликации плазмид с большой ($30 \cdot 10^6$ и более) и с малой ($1{,}5—30 \cdot 10^6$) молекулярной массой различен. Крупные плазмиды реплицируются, как правило, синхронно с хромосомной репликацией. Они присутствуют в клетке в количестве 1—2 копий (строгий контроль репликации). Многие мелкие плазмиды реплицируются не синхронно с хромосомой; количество их копий в клетке достигает 10—30 (ослабленный контроль репликации).

Установлено, что репликация крупных плазмид требует присутствия в клетке тех же ферментов (ДНК-полимераза III), которые осуществляют репликацию хромосомой ДНК, а для репликации мелких плазмид нужна ДНК-полимераза I. Характер репликации плазмидной ДНК зависит не только от типа плазмиды, но и от бактерии-хозяина. Одна и та же плазмида может находиться в E. coli под строгим контролем и присутствовать в качестве 1—2 копий на клетку, а после переноса в клетку Proteus mirabilis или микроорганизма другого рода реплицироваться под ослабленным контролем и накапливаться в количестве 10 и более копий. Репликация плазмидной ДНК тесно связана с клеточными системами репликации и деления, поэтому плазмида может рассматриваться как автономный репликон в структурном, но не в функциональном отношении.

R-плазмиды обусловливают устойчивость бактерий к антибио
кам, сульфаниламидам и солям тяжелых металлов. В настоящее вре
известно большое количество R-плазмид, определяющих устойчивос
к различным лекарственным препаратам. Широкое распространен
патогенных и условно-патогенных бактерий, несущих R-плазмид
легкость их передачи чувствительным микробам и трудности лече
заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными возбудителям
делают борьбу с распространением R-плазмид одной из ведущ
проблем медицинской микробиологии.

Многие R-плазмиды относятся к классу конъюгативных, и
присуще свойство диссоциации, т. е. физического разделения на сост
вные части. Принято считать, что в основном они состоят из дву
компонентов. Первый включает гены переноса, составляющие tra-оп
рон. Этот компонент обеспечивает конъюгативность плазмиды и
следовательно, ответствен за ее фенотип. Второй компонент (
сегмент) содержит r-гены, ответственные за устойчивость бактерий
антибиотикам, сульфаниламидам и другим препаратам. Эти r-гены
контролируют синтез ферментов, разрушающих или модифицирующих
молекулы антибиотиков. Некоторые из них, например гены, определя
ющие резистентность клетки к тетрациклину и его производным
изменяют ее проницаемость; при этом создаются условия, способству
ющие увеличению скорости выхода антибиотика из клетки. Важно
особенностью значительного числа r-генов является их способность к
перемещению — транспозиции — от плазмиды-носителя в други
репликоны, т. е. эти гены являются транспозонами. Перемещение этих
r-генов контролируется генами, входящими в состав транспозона. Один
из этих генов детерминирует синтез фермента транспозазы, другой
необходим для автономной репликации. Диссоциация плазмид нередко
является промежуточным этапом транспозиции. Миграция r-генов
между конъюгативными плазмидами, проникающими в различные
роды бактерий, в конечном счете определяет широкое распространение
лекарственной устойчивости. Грамположительные бактерии содержат
в основном неконъюгативные R-плазмиды, которые легко передаются
от бактерии к бактерии с помощью трансдуцирующих фагов.

Бактериоциногенные плазмиды контролируют синтез особого рода
антибиотических веществ — бактериоцинов, способных вызвать
гибель бактерии того же вида или близких видов. Бактериоцины
обнаружены у кишечных бактерий (колицины), возбудителей чумы
(пестицины), холерных вибрионов (вибриоцины), стафилококков (ста-
филоцины) и др. Наиболее изучены колицины, продуцируемые
кишечными палочками и шигеллами.

Колицины, продуцируемые под контролем колициногенных пла-
змид, представляют собой вещества белковой природы. Они фиксиру-
ются на поверхности чувствительных к ним бактерий и вызывают их
гибель, подавляя различные метаболические процессы. Известно более
25 типов колицинов, различающихся по своим физико-химическим и
антигенным свойствам и по способности адсорбироваться на опреде-
ленных рецепторных участках поверхности бактериальных клеток. Они
обозначаются буквами A, B, C, D, E1, E2, K и т. д.

Синтез колицинов детерминируется плазмидами, которые получили

название колициногенных (Col) плазмид. Они находятся в клетках колициногенных бактерий в автономном состоянии и передаются при конъюгации без сцепления с хромосомой. Некоторые колициногенные плазмиды (ColV, ColB) могут встраиваться в бактериальную хромосому и находиться в ней в интегрированном состоянии.

Характерной чертой Col-плазмид является их потенциальная летальность для клеток. При обычных условиях культивирования в большинстве клеток популяции колициногенного штамма синтеза колицина не происходит. Эти клетки нечувствительны (иммунны) к действию гомологичного колицина и являются жизнеспособными. Примерно в одной из 1000 клеток отмечается так называемая спонтанная продукция колицина. Однако количество колицинпродуцирующих клеток может быть резко увеличено при обработке бактерий УФ-лучами и некоторыми другими агентами. Этот феномен, аналогичный индукции профага у лизогенных бактерий, известен под названием индукции синтеза колицина. В результате спонтанной или индуцированной продукции колицина клетка погибает, но не лизируется. Механизм бактерицидного действия колицинов еще недостаточно изучен. Показано, что колицины адсорбируются на рецепторах наружной мембраны бактерий. Одни колицины (Е3) влияют на функцию рибосом клетки, другие (Е2) являются ферментом — эндодезоксирибонуклеазой. Полагают, что имеются колицины, действующие на ЦПМ. Потенциальная летальность для клетки-продуцента сближает колициногенные плазмиды с профагами. В то же время многие из них похожи на половой фактор своей способностью вступать в конъюгацию с неколициногенными бактериями и передавать им свой генетический материал.

Таким образом, некоторые Col-плазмиды могут выполнять функции F-плазмиды. Это обусловлено наличием в их структуре tra-оперонов, аналогичных tra-оперону R-плазмиды. Конъюгативные Col-плазмиды детерминируют два типа бактериальных ворсинок, которые различаются по способности адсорбировать соответствующие фаги.

Изучение колициногенных факторов имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Колицины, присущие кишечным палочкам — нормальным обитателям кишечника, могут губительно действовать на патогенных бактерий кишечной группы, попавших в кишечник, и способствовать нормализации естественного биоценоза кишечника.

Способность продуцировать различные типы колицинов может быть использована для типирования бактерий с целью эпидемиологического анализа вызываемых ими заболеваний. Такое типирование осуществляется путем определения типа Col-плазмиды или типа колицина, образуемого патогенными бактериями, выделенными от больных, контактировавших с ними лиц, а также из окружающей их среды.

Помимо профагов, F-, R- и бактериоциногенных плазмид открыты и изучаются плазмиды, сообщающие бактериям способность синтезировать энтеротоксин (Ent-плазмида), гемолизины (Hly-плазмида), образовывать ворсинки, которыми энтеробактерии прикрепляются к кишечному эпителию. Есть плазмиды, несущие гены ферментации сахаров (lac-плазмида, sac-плазмида и др.).

Некоторые профаги, Ent- и Hly-плазмиды непосредственно участвуют в формировании патогенного потенциала бактериальной клетки. Например, ряд профагов, интегрированных с бактериальной хромосомой, несет часть информации или всю информацию о синтезе экзотоксинов дифтерийной палочкой, клостридиями ботулизма, скарлатинозным стрептококком. Ent- и Hly-плазмиды имеют в своем составе tox-гены, контролирующие образование энтеротоксинов и гемолизинов.

Другие плазмиды (F, R, Col) не принимают прямого участия в формировании патогенного генотипа, хотя допускается возможность сцепления с ними tox-гена и его передача другим бактериям. Данные плазмиды наделяют бактериальную клетку существенными селективными преимуществами, которые проявляются в определенных условиях окружающей среды. Это особенно относится к R-плазмидам, обусловливающим выживаемость возбудителей при химиотерапии многочисленных заболеваний человека.

Таким образом, плазмиды можно рассматривать как факторы, увеличивающие жизнеспособность бактерий в организме хозяина и в окружающей среде.

ГЕНЕТИКА ВИРУСОВ

Модификации. Модификационные ненаследуемые (фенотипические) изменения у вирусов обусловлены особенностями клетки-хозяина, в которой происходит их репродукция. У вирусов животных и человека модификации связаны прежде всего со строением внешней оболочки (суперкапсида) вириона. Сложно организованные РНК-содержащие вирусы приобретают свою внешнюю оболочку на ЦПМ клетки-хозяина. В их оболочку включаются липиды и углеводы, входящие в состав клеточных гликолипидов. Так, например, в состав внешней оболочки вируса гриппа, выращенного в курином эмбрионе, входят углеводы клеточных мембран аллантоиса.

У фагов модификации проявляются в изменении формы их негативных колоний («стерильных пятен»), спектра литического действия и морфологии вирионов.

Модифицированные вирусы приобретают способность заражать клетки, аналогичные тем, в которых они модифицировались, с более высокой эффективностью.

Мутации. Спонтанные мутации у вирусов возникают во время репликации их нуклеиновых кислот. Они затрагивают различные свойства вирусов. У некоторых вирусов часто образуются спонтанные (температурочувствительные) мутанты. Так, у вируса везикулярного стоматита они встречаются в 2,3% случаев. Вирусы осповакцины вызывают образование обычно красных бляшек (оспин) на хорион-аллантоисной оболочке куриного эмбриона, а в результате спонтанной мутации формируют бляшки белого цвета с частотой до 1%.

Индуцированные мутации у вирусов возникают под действием тех же химических и физических мутагенов, которые вызывают мутации у бактерий. Одни из них (азотистая кислота, гидроксиламин, нитрозогуанидин) действуют на внеклеточный вирус, другие (акридин, аналоги

азотистых оснований) — на внутриклеточный вирус во время репликации его нуклеиновой кислоты.

Мутанты вирусов фенотипически различаются по строению бляшек, которые они образуют на тканевых культурах с агаровым покрытием, по чувствительности к температуре (ts-мутанты), по антигенным свойствам белков капсида.

Рекомбинации и другие феномены. Свойства вирусов могут изменяться при одновременном заражении двумя вирусами чувствительной к ним клетки-хозяина. Эти изменения можно классифицировать как генетическую рекомбинацию, генетическую реактивацию, комплементацию, фенотипическое смешивание и др.

При генетической рекомбинации происходит обмен отдельными генами между двумя или более вирусами в фонде реплицирующейся ДНК, в результате чего образуются рекомбинанты, содержащие гены двух или более родителей. Рекомбинации между РНК-вирусами происходят редко. Они встречаются главным образом у вируса гриппа, имеющего фрагментированный геном. Внутримолекулярные рекомбинации, заключающиеся в перераспределении нуклеотидных последовательностей (генов) внутри одной и той же молекулы РНК, наблюдаются у вируса полиомиелита.

Генетическая реактивация. Это особый случай рекомбинации, или перераспределения, генов, когда у двух родственных вирусов инактивированы разные гены. При скрещивании таких вирусов могут образовываться полноценные вирусные частицы, т. е. происходит множественная реактивация вирусных геномов. Данный процесс наблюдается у рео-, поксвирусов и др. При скрещивании инактивированного вируса с полноценным происходит перекрестная реактивация генов или спасение маркеров. Она наблюдается у вирусов гриппа, осповакцины и разных фагов.

Реактивация клеткой-хозяином — это результат репарации лучевых повреждений вируса репарирующей системой клетки-хозяина. Феномен описан у фагов и некоторых вирусов животных, в частности у вирусов псевдобешенства и простого герпеса.

К негенетическим взаимодействиям вируса относятся комплементация и фенотипическое смешивание.

Комплементация происходит в том случае, когда белки, кодируемые геномом одного вируса, способствуют репродукции другого вируса. Таким образом, при комплементации один из вирусов доставляет генный продукт, который дефектен у другого вируса. В отличие от рекомбинации комплементация не сопровождается обменом между молекулами двух вирусных нуклеиновых кислот.

Комплементация описана у многих вирусов. Мутанты одного и того же вируса, дефектные по одному и тому же гену, попадают в одну группу комплементации, так как комплементации между ними не происходит. Она возможна только между мутантами разных групп, т. е. когда у того и другого мутанта поражены разные гены.

Особое значение имеет комплементация у онкорнавирусов (онкогенные РНК-вирусы). Так, вирусы саркомы Рауса и саркомы Молони являются дефектными. Каждый из них репродуцируется и формирует инфекционные вирионы только в присутствии в чувствительной клетке вируса-помощника. Например, вирус саркомы мышей Молони дефектен

по способности образовывать белок капсида. Вирус-помощник, несущий информацию для синтеза данного белка, восполняет этот генетический дефект, в результате чего происходит образование полноценного потомства. Рассмотренные примеры относятся к взаимодействию между близкородственными вирусами.

Аденовирусам свойственно поразительное разнообразие комплементационных реакций с неродственными вирусами. В одних системах они действуют как дефектные вирусы, в других — как вирус-помощник. Спасение дефектных аденовирусов может быть связано как с комплементацией, так и с рекомбинацией. Так, аденовирусы человека в течение многих лет выделяли и культивировали в почечных клетках обезьян макак резусов. Оказалось, что аденовирусы могли репродуцироваться в этих клетках только благодаря присутствию в них онкогенного вируса SV40.

Фенотипическое смешивание наблюдается при смешанном заражении в том случае, если часть потомства одного вируса приобретает фенотипические признаки обоих родителей, хотя их генотип остается неизменным. Фенотипическое смешивание было обнаружено при заражении клеток вирусами гриппа и болезни Ньюкасла, различающихся по своим антигенам. При этом в потомстве появлялись вирионы, содержащие антигены обоих родителей. При смешанном заражении клеток вирусами полиомиелита и Коксаки в потомстве происходит образование вирионов, содержащих РНК одного партнера, заключенную в капсид другого. Данный феномен получил название «транскапсидация».

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УЧЕНИЯ О ГЕНЕТИКЕ МИКРООРГАНИЗМОВ И ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

Развитие молекулярной генетики явилось мощным стимулом для исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических основ патогенности микроорганизмов, главным образом бактерий и вирусов. За последние десятилетия наблюдается неуклонное нарастание числа резистентных к антибиотикам форм патогенных микроорганизмов, отличающихся по ряду признаков от аналогичных видов, циркулировавших много лет назад. Причина этого кроется во все более расширяющемся арсенале химиотерапевтических препаратов, используемых для лечения разных заболеваний. Данные препараты являются прежде всего мощными селективными факторами, способствующими накоплению резистентных форм бактерий и формированию лекарственно-устойчивых популяций с измененными патогенными и другими свойствами.

С другой стороны, с каждым годом расширяется применение иммунологических препаратов (вакцины, иммуноглобулины), а также гормонов и других биологически активных веществ, изменяющих иммунологическую реактивность организма, в котором паразитируют разные формы патогенных микробов. Это тоже оказывает существенное влияние на фенотипическое выражение патогенного генотипа, зависящее главным образом от факторов окружающей среды, т. е. от состояния макроорганизма.

Такого рода сочетанное действие факторов, оказывающих селективное влияние на бактериальные популяции, с одной стороны, и изменяющих состояние организма человека — с другой, является основной причиной наблюдаемых в настоящее время изменений патогенетических и клинических особенностей многих заболеваний и довольно широкого распространения внутрибольничных, или госпитальных, инфекций.

Практическое значение учения о генетике патогенных бактерий и вирусов позволяет с других позиций подойти к изысканию новых методов получения вакцинных штаммов со стабильно сниженной вирулентностью и полностью сохраненной иммуногенностью. Не меньшее значение имеет решение важной задачи — получение высокопродуктивных продуцентов антибиотических и других биологически активных веществ. Получение и выделение мутантов бактерий и вирусов и использование их в качестве вакцинных штаммов является перспективным направлением, которое уже сейчас позволило частично решить данную проблему.

Особые надежды возлагаются на развитие генной, или генетической, инженерии. Данный раздел молекулярной генетики разрабатывает методы создания новых генетических элементов (молекул), несущих заданную информацию, способов их переноса в клетки про- и эукариотов, а также возможности реализации данной информации (экспрессии генов) в гетерологичных системах.

Созданные методом генной инженерии новые генетические структуры представляют собой рекомбинантные молекулы ДНК, которые включают два компонента, вектор (переносчик) и клонируемую «чужеродную» ДНК. Вектор должен обладать свойствами репликона и обеспечивать репликацию вновь созданной рекомбинантной молекулы. Поэтому в качестве вектора используют такие репликоны, как плазмиды, умеренные фаги, вирусы животных, имеющие циркулярно замкнутую структуру ДНК.

В настоящее время проводятся интенсивные исследования по созданию новых векторов.

Клонируемая ДНК — это фрагмент ДНК, несущей необходимый ген(ы), контролирующий синтез нужного продукта. В настоящее время разработаны различные технологические приемы создания рекомбинантных молекул. Наиболее простой принцип сводится к обработке выделенных молекул ДНК вектора и ДНК, несущей нужный ген, ферментами рестриктазами (эндонуклеазы рестрикции), атакующими взятые молекулы ДНК в каком-то строго определенном участке. Некоторые рестриктазы расщепляют молекулы ДНК с образованием однонитчатых комплементарных друг другу концов, так называемых липких концов. Следовательно, первым этапом является «разрезание» молекул ДНК с помощью эндонуклеаз рестрикции. Второй этап — обработка полученных линейных молекул ферментом полинуклеотидлигазой, которая «сшивает» две разные молекулы в одну рекомбинантную. Третий этап — введение рекомбинантных молекул методом трансформации в клетки E. coli или другие бактерии. Четвертым этапом является клонирование трансформированных клеток.

Методом генетической инженерии в настоящее время созда рекомбинантные молекулы, несущие информацию для синтеза ра нужных продуктов (интерферон, инсулин и другие гормоны) в клетк E. coli.

МИКРООРГАНИЗМЫ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА (ОСНОВЫ САНИТАРНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ)

Микроорганизмы распространены повсюду, они населяют почв воду, воздух. Средой их обитания являются растения, холоднокровны и теплокровные животные, а также организм человека. В окружающе среде и макроорганизме они встречаются в виде б и о ц е н о з о в представляющих собой совокупность микробных популяций, разно образных по своей численности и видовому составу. Формирование микробных биоценозов — сложное биологическое явление. Они сфор мировались в процессе эволюции в результате мутаций, рекомбинаций селекций наиболее приспособленных к данным условиям существования видов микроорганизмов. Структура и функция биоценоза поддер живаются взаимодействием различных микроорганизмов, которы создают основу для экологической регуляции и смены микробны популяций. Характер биоценоза определяется как свойствами само микробов, так и условиями окружающей среды (физическими, химическими, биологическими). Таким образом, в результате эволюци сложились биоценозы, состоящие из популяций микроорганизмов, наиболее приспособленных к совместному существованию в опреде ленных условиях окружающей среды, в том числе и в организме челове ка. В природе нет ни одного микробного вида, который с одинаковым постоянством встречался бы в почве, водоемах, растениях, в организме животных и человека, поскольку во всех перечисленных объектах отсутствуют условия для выживания и размножения каждого из них. Более того, многие патогенные микроорганизмы, размножающиеся в одних тканях или органах человека, не встречаются в других.

Для медицинской и санитарной микробиологии интерес представля ют экологические особенности патогенных, условно-патогенных и са профитных микроорганизмов, взаимоотношения между ними и с орга низмом хозяина, а также загрязнение микробами окружающей среды и формирование источников инфекционных заболеваний.

ТИПЫ СИМБИОЗА

Большинство микроорганизмов в естественных условиях находится в определенных взаимоотношениях друг с другом, а также с орга низмом своих хозяев — растений, животных, человека. Эти отношения сложились в процессе эволюции. Ассоциативные взаимоотношения или сожительство разных видов микроорганизмов, а также с другими формами жизни получили название с и м б и о з а. Типы, или формы, симбиотических отношений чрезвычайно разнообразны. Крайними из них являются мутуализм и антагонизм.

Мутализм представляет собой такую форму сожительства, при котором оба партнера (симбионты) получают взаимную выгоду. Примерами мутуалистического симбиоза, или мутуализма, являются

взаимоотношения между клубеньковыми бактериями и бобовыми растениями. Эти бактерии питаются за счет своих хозяев — бобовых растений, в которых они живут. В то же время растения потребляют необходимые для их роста и развития азотистые соединения, синтезируемые клубеньковыми бактериями из атмосферного азота. Аналогичное явление наблюдается при симбиозе денитрифицирующих бактерий с бактериями, разлагающими целлюлозу. Первые, являясь анаэробными, в процессе денитрификации освобождают кислород, необходимый для развития аэробных бактерий, разлагающих целлюлозу. В свою очередь при брожении целлюлозы выделяются питательные вещества и энергия, необходимые для развития денитрифицирующих бактерий.

Вторая крайняя форма симбиоза — антагонизм, т. е. такие взаимоотношения между разными видами микробов, при котором один из партнеров наносит вред другому. Это связано с образованием и выделением микробами-антагонистами метаболических продуктов, ингибирующих размножение некоторых микроорганизмов. К таким продуктам относятся органические кислоты (изменяющие pH среды), антибиотики, бактериоцины и др. Так, например, многие актиномицеты являются антагонистами бактерий, а молочнокислые бактерии обладают антагонистическими свойствами в отношении гнилостных бактерий и т. д.

Между двумя крайними формами симбиоза существуют многочисленные промежуточные. Тип этих взаимоотношений не является стабильным и может меняться в зависимости от условий окружающей среды.

МИКРООРГАНИЗМЫ ПОЧВЫ

Почва является благоприятной средой обитания и размножения для многих прокариотических и эукариотических микроорганизмов. Ее минеральный и органический состав, физико-химическое состояние регулируют численность и состав микробных биоценозов, в которые входят бактерии, грибы, простейшие и бактериофаги.

Существенную роль в формировании почвенных биоценозов играют высшие растения, насекомые и животные.

Содержание микробов в почве широко колеблется в зависимости от ее химического состава, влажности, температуры, pH и других свойств. В бедных влагой и питательными веществами песчаных почвах находится до 10^5, в обрабатываемых образцах — до 10^8 — 10^9 микробов в 1 г. «Живая» масса разных микроорганизмов на 1 га почвы в среднем составляет 1 т. Наибольшее количество микроорганизмов отмечается в верхнем слое почвы на глубине 5—15 см, затем их число снижается. На глубине 1,5 м и более встречаются лишь единичные особи. Почва населена самыми разнообразными автотрофными и гетеротрофными, анаэробными и аэробными, термо- мезо- и психрофильными микроорганизмами. Среди них имеются свободноживущие азотфиксирующие бактерии рода Azotobacter, некоторые виды родов Nocardia и Clostridium; клубеньковые бактерии рода Rhisobium, нитрифицирующие бактерии родов Nitrosomonas, Nitrobacter, Pseudomonas и грибы, денитрифицирующие бактерии Thiobacillus denitrifi-

cans, аммонифицирующие бактерии (разные виды уробактерий), также разнообразные серо- и железобактерии и др. В почве, богат органическими остатками, большое количество гнилостных ан робных и аэробных бактерий, актиномицетов, грибов и пр тейших.

Изменение микробных биоценозов в почве зависит от плодородия, суточных и сезонных колебаний температуры и влажн сти. Прежде всего в плодородной почве интенсивно развиваютс гетеротрофные микроорганизмы, принадлежащие к семействам Achromobacteriaceae, Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae, Bacillaceae др. Они изменяют реакцию среды в кислую сторону, поскольк обладают высокой ферментативной активностью. В кислой сре начинают размножаться молочнокислые бактерии, дрожжи, плесневы грибы, бактерии, расщепляющие клетчатку. Использование данны микробами кислот и образование карбонатов ведет к нейтрализации подщелачиванию среды, особенно в хорошо дренированных аэриру мых почвах. В этот период происходит обеднение почвенных со соединениями азота, фосфора, кальция и почва становится малопри годной для роста сельскохозяйственных культур. Затем начинаетс уменьшение общего числа вегетативных форм почвенных организмов з счет их гибели и образования спор бациллами, актиномицетами дрожжами, грибами, а также цист простейшими организмами Описанные изменения биоценоза связаны с изменениями химическог состава почвы в результате разложения микробами белков до аммиак и H_2S и последующего их окисления до нитратов и сульфатов соответ ственно. Это способствует формированию нового биоценоза, включающего микобактерии, актиномицеты, высшие грибы. В данный период нарастает активность простейших, которые «поедают» бактерии, а также бактериофагов.

Порядок смены биоценозов может быть нарушен при внесении в почву различных минеральных и органических удобрений. В биоценозах наблюдаются разнообразные взаимоотношения между микроорганизмами, растениями и простейшими, которые характеризуются не только антагонизмом, но и взаимопомощью (синтрофизм). В последнем случае одни микробы обеспечивают в процессе своей жизнедеятельности «пищу» другим организмам, например синтрофизм между грибами и водорослями в лишайниках, бобовыми растениями и клубеньковыми бактериями, бактероидами и простейшими. Кроме того, к подобному типу относятся взаимоотношения аэробных и анаэробных бактерий в почве, когда первые, используя в изолированных пустотах свободный кислород, создают тем самым условия для развития анаэробов.

Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы могут попадать в почву с отбросами и трупами животных и человека, погибших от инфекционных и других заболеваний, а также с их испражнениями, мочой и прочими выделениями. Данные микроорганизмы не входят в состав сложившихся почвенных микробных биоценозов и через некоторое время погибают. Этому способствуют неблагоприятные физические и химические условия, отсутствие необходимых питательных веществ и т. д., но главным образом антагонизм постоянных обитателей почвы — бактерий, актиномицетов и грибов. Антагонизм

обусловлен выделением ими антибиотиков бактериоцинов, действием бактериофагов, а также жизнедеятельностью простейших организмов. Так, например, внесенная в стерильную почву кишечная палочка способна в ней размножаться. Если добавить ее к тем же образцам свежей нестерильной почвы, то она вскоре погибает; при этом скорость отмирания не зависит от реакции почвы и температуры.

Сроки выживания неспоровых патогенных бактерий в почве в зависимости от сложившихся условий колеблются в широких пределах — от нескольких дней до нескольких месяцев. Споры аэробных и анаэробных бацилл, например возбудителя сибирской язвы (B. anthracis), столбнячной палочки (Cl. tetam) и др., сохраняются в почве в течение многих лет. Сравнительно много патогенных бактерий встречается в плодородной почве и на полях орошения, куда выпускаются сточные воды для удобрения и использования в дальнейшем под посевы сельскохозяйственных культур. Однако на полях орошения происходит процесс самоочищения почвы, который подробно рассматривается в курсе общей и коммунальной гигиены.

Санитарно-гигиеническое состояние почвы оценивается на основании показателей, указывающих на количественное содержание термофильных бактерий и степень ее фекального загрязнения.

Термофильные микроорганизмы представляют собой спорообразующие грамположительные бактерии и актиномицеты. Бóльшая часть их является аэробами. Они активно размножаются при температуре 50°С и выше и используются для биотермического обезвреживания отбросов путем их компостирования или в специальных камерах. По количеству термофильных бактерий в почве можно судить о ее загрязнении навозом и компостами, но нельзя определить фекальное загрязнение почвы, поскольку они не всегда обнаруживаются в испражнениях человека и животных. Интенсивное размножение термофилов в разогревшемся навозе и компостах приводит к резкому увеличению их количества, что позволяет дифференцировать загрязненность почвы компостом или навозом от фекального загрязнения.

Загрязнение почвы условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, бациллы сибирской язвы, клостридии столбняка и др.) представляет серьезную эпидемическую опасность. В этой связи большое практическое значение приобретают санитарно-бактериологические методы, позволяющие оценить санитарно-гигиеническое состояние почвы. Непосредственное выделение из почвы патогенных бактерий сопряжено со значительными трудностями. Поэтому в качестве показателей фекального загрязнения почвы, а также воды и других объектов внешней среды используют санитарно-показательные бактерии. К ним относятся представители нормальной микрофлоры кишечника.

Разные сроки выживаемости этих бактерий в окружающей среде позволяют определить давность ее загрязнения фекалиями (табл. 1). Наличие в почве E. coli и Str. faecalis свидетельствует о свежем фекальном загрязнении, обнаружение бактерий родов Citrobacter и Enterobacter расценивается как несвежее фекальное загрязнение, а Clostridium perfringens — как давнее загрязнение.

Для оценки санитарного состояния почвы основное значение имеет наличие E. coli, так как сроки выживания этого микроба приблизительно совпадают со сроками выживания патогенных представителей кишечной группы бактерий.

Таблица 1. **Характеристика загрязнения почвы и воды по результатам комплексного определения санитарно-показательных бактерий**

Тип загрязнения	Санитарно-показательные бактерии			
	E. coli, Citrobacter, Enterobacter	Str. faecalis	Cl. perfringens	термофильные микроорганизмы
Свежее фекальное загрязнение	+	+	+	Δ
Давнее фекальное загрязнение	−	−	±	Δ

Обозначения: + присутствие бактерий; − отсутствие бактерий; ± непостоянное присутствие бактерий; Δ — отсутствие бактерий или обнаружение их в незначительном количестве.

МИКРООРГАНИЗМЫ ВОДЫ

Вода открытых водоемов, так же как почва, представляет собой естественную среду обитания для разнообразных микроорганизмов. В грунтовых водах микробы встречаются реже, поскольку они проходят через почвенный фильтр. Численность и состав микроорганизмов в воде обусловлены физико-химическим состоянием (температура, облучение солнечными лучами, растворимость CO_2 и O_2, значение pH, соли и т. д.), содержанием питательных веществ, флорой и фауной, глубиной водоема, выпуском сточных и промышленных вод без очистных сооружений и другими факторами.

Питательные вещества, растворенные в воде, накапливаются на плотных частицах, в мельчайших расщелинах пористых материалов. Этим объясняется придонная локализация водных микроорганизмов, а также их распространение у берегов рек и озер.

Формирование биоценозов водных микробов происходит в прибрежной зоне и на дне водоемов. Существенное значение при этом имеют другие обитатели водоемов — планктон, представляющий собой совокупность организмов, взвешенных в воде, а также простейшие и бактериофаги. Микробные биоценозы в проточной воде рек весьма нестойки. Они быстро изменяются в зависимости от изменения состава воды, вызванного выпуском промышленных и сточных вод, и под влиянием многих других факторов.

Количество и состав микроорганизмов, встречающихся в реках и озерах, зависят главным образом от поступления в водоемы сточных и промышленных вод. В сравнительно чистых водоемах встречаются разнообразные сапрофиты, нетребовательные к питательному субстрату. Они поступают из почвы. К ним относятся Azotobacter, Nitrobacter, Achromobacter, Flavobacterium, Micrococcus, Proteus, Pseudomonas, Spirillum и др. При поступлении в воду большого количества органических веществ в ней обнаруживаются клостридии и другие анаэробы, аэробные бактерии, вибрионы, спирохеты и т. д. В водоемах, богатых сероводородом, встречаются фотосинтезирующие бактерии.

В подземные воды проникают почвенные микробы, численность которых зависит от глубины залегания водоносного слоя, характера

грунта, сезона и погоды. Дожди, таяние снегов способствуют вымыванию микробов из почвы и увеличению их количества в грунтовых водах.

Как правило, в реках, протекающих вблизи или в черте населенных пунктов, содержится значительное количество представителей кишечной микрофлоры человека. По мере удаления от населенного пункта концентрация кишечных бактерий в воде снижается. Подобное распределение микроорганизмов в воде связано с двумя параллельными процессами, которые в ней протекают, — загрязнением и самоочищением.

Загрязнение водоемов патогенными, условно-патогенными микроорганизмами происходит в результате поступления в них сточных вод из прибрежных населенных пунктов, а также промышленных вод, богатых органическими соединениями, служащими питательными веществами для этих микроорганизмов. Микрофлора почвы, вымываемой грунтовыми и поверхностными водами, загрязняет водоемы, реки, озера и прибрежные воды морей. Кроме того, выпуск сточных вод с плавающих судов, стирка белья, купание лошадей, попадание в воду трупов грызунов, погибших от инфекций, также способствуют загрязнению водоемов патогенными микробами.

При загрязнении водоемов сточными водами в них обнаруживаются E. coli, Citrobacter, Enterobacter, Str. faecalis, Cl. perfringens, а также спириллы, вибрионы, лептоспиры и др., некоторые вирусы человека (энтеровирусы и др.). В иле на дне рек хорошо размножаются анаэробы. Число микроорганизмов в 1 мл такой воды достигает нескольких миллионов.

Кишечные бактерии, обитающие в кишечнике человека, так же как и патогенные энтеробактерии, не приспособлены к аутохтонному (самостоятельному, независимому) существованию. Они обычно не размножаются в воде и не могут сохраняться там длительный срок. Жизнеспособность одних (Str. faecalis) измеряется днями, а других (Citrobacter, Enterobacter) — неделями и даже месяцами. Эти показатели используются для установления сроков давности загрязнения воды фекалиями.

Самоочищение воды от микроорганизмов зависит от многих физических, химических и биологических факторов. К ним относят скорость течения воды. Проточные водоемы, особенно реки с быстрым течением, очищаются значительно быстрее, чем водоемы со стоячей водой. Этому способствуют высокая скорость разбавления, оседание на дно водоемов микробов, находящихся на поверхности частиц, прозрачность (прозрачная вода более проницаема для солнечных лучей). Кроме того, отсутствие в воде питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности и размножения многих патогенных бактерий, делает ее непригодной для их обитания. Влияние биологических факторов проявляется главным образом в антагонистическом действии постоянных обитателей водоемов (сапрофитные микроорганизмы, планктон, водоросли, простейшие) на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и в лизисе бактерий фагами. Несмотря на процессы самоочищения водоемов от условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, последние могут стать причиной возникновения водных эпидемий, острых кишечных инфекций: сальмонеллезов,

дизентерии, холеры. Они возникают при авариях канализацион системы и поступлении сточных вод в открытые водоемы, особен водопроводную сеть. Через воду могут передаваться лептоспиро инфекция, туляремия и некоторые другие заболевания.

Санитарно-гигиеническая оценка воды производится не только наличию в ней E. coli, но и по степени обсемененности воды этим мик бом. Для этого определяют бродильный титр, коли-титр и коли-инд воды, титр фекального стрептококка и микробное число.

Бродильный титр — наименьший объем воды, при зас которого на питательную среду с глюкозой обнаруживается газооб зование. Коли-титр— наименьший объем воды, в котором обна живается E. coli. Бродильный титр соответствует коли-титру в т случае, если сбраживание глюкозы вызывает E.coli. Коли-инде указывает на количество кишечных палочек в 1 л воды. П определенным показаниям проводят непосредственное выделение воды подозреваемых патогенных бактерий. О степени микробо обсемененности воды судят по микробному числу — колич ству всех микроорганизмов, обнаруженных в 1 мл воды.

По существующим нормативам для водопроводной воды коли-тит не должен быть менее 300, а коли-индекс не более 3. Микробное число должно превышать 100 бактериальных клеток в 1 мл.

МИКРООРГАНИЗМЫ ВОЗДУХА

Воздух является средой, непригодной для размножения микроорганизмов. Отсутствие питательных веществ, солнечные лучи и др. об словливают быструю гибель микробов в воздухе. Однако некоторы виды могут сохраняться в воздухе достаточно длительно. Состав микрофлоры воздуха зависит от микрофлоры почвы и воды, а также от времени года и метеорологических условий. Воздух больших городов загрязнен микробами в большей степени, чем воздух сельской мест ности. Воздух лесов, гор, а также воздух над водной поверхностью озер или морей содержит еще меньше микроорганизмов. В воздухе Арктики и Антарктики количество микробов совсем незначительно.

Летом воздух загрязнен микроорганизмами в 2 раза больше, чем зимой.

Видовой состав микробов воздуха довольно разнообразен. Чаще всего в нем находятся спороносные микробы, а также сарцины, дрожжи, пигментобразующие бактерии, актиномицеты и плесневые грибы. В воздух закрытых помещений могут попадать микробы, содержащиеся в верхних участках дыхательных путей человека. Обсемененность воздуха закрытых помещений зависит от их объема, частоты проветривания, качества уборки, степени освещенности, нахождения в них людей и других условий. Качественный и количественный состав воздуха постоянно изменяется.

Распространение микробов в воздухе связано с образованием аэрозоля — коллоидной системы, состоящей из воздуха и находящихся в нем капель жидкости или мельчайших твердых частиц. Устойчивость аэрозоля зависит от размера частиц, их поверхностной энергии, величины электрического заряда и свойств дисперсионной среды. Частицы диаметром более 10 мкм быстро оседают, поскольку их сила тяжести превышает сопротивление воздуха. В кинетике рассеивания микробного аэрозоля различают три фазы: 1) крупноядерную фазу, 2) мелкоядерную и 3) фазу бактериальной пыли.

Распространение патогенных и условно-патогенных бактерий воздушным путем связано с их устойчивостью к высушиванию, что в конечном итоге определяет их способность сохраняться в аэрозолях.

В соответствии с тремя фазами аэрозоля различают воздушно-капельный, капельно-ядерный и пылевой способы передачи инфекционных агентов воздушным путем.

В закрытых помещениях патогенные микроорганизмы могут легко переноситься током воздуха. Экспериментальным путем установлено быстрое обсеменение целых зданий при искусственном распылении микробных аэрозолей. Этим можно отчасти объяснить широкое распространение в состоянии разных фаз аэрозоля стафилококков и грамотрицательных бактерий (E. coli, Ps. aeroginosa, Proteus и др.), которые являются возбудителями внутрибольничных инфекций в хирургических отделениях, и сальмонелл в детских отделениях.

Санитарно-гигиеническое состояние атмосферного воздуха оценивают по микробному числу — количеству микроорганизмов, обнаруженных в 1 м³ воздуха, а закрытых помещений — по микробному числу и наличию в нем санитарно-показательных бактерий, которыми являются представители микрофлоры верхних дыхательных путей. К ним относятся α- и β- гемолитические стрептококки и гемолитические стафилококки (табл. 2).

Для обеззараживания воздуха закрытых помещений используют разные методы. Эффективна вентиляция. Для дезинфекции воздуха операционных и других помещений больниц, микробиологических лабораторий, детских учреждений применяют ультрафиолетовые лампы разной мощности (БУВ-30, БУВ-60). Иногда пользуются методом распыления химических веществ в парообразном состоянии,

Таблица 2. **Допустимые санитарно-бактериологические показатели для атмосферного воздуха и воздуха закрытых помещений**

Исследуемые пробы	Микробное число	Содержание бактерий в 1 м³	
		α - и β-Str. haemolyticus	Staph. aureus
Атмосферный воздух зеленой зоны (среднегодовые данные)	До 350	–	–
Воздух жилых невентилируемых помещений:			
летом	До 1500	До 16	
зимой	» 4500	» 36	
Воздух больничных палат:			
летом	<3500	< 16	< 24
зимой	< 5000	< 36	< 52
Воздух операционных:			
до работы	До 500	–	< 4
после работы	» 1000	–	< 4

например формалина, пропиленгликоля, триэтиленгликоля. Посл ние два соединения лишены запаха и нетоксичны для человека. бактерицидность довольно высока.

МИКРООРГАНИЗМЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Многие пищевые продукты являются благоприятной средой д размножения не только сапрофитов, но и патогенных и услов патогенных бактерий. Через пищевые продукты могут передавать возбудители ряда инфекционных заболеваний (возбудители кишечны кокковых инфекций и др.). Употребление в пищу продуктов, обиль обсемененных патогенными и условно-патогенными бактериями (сал монеллы, кишечная палочка, протей и др.), может вызывать пищев токсикоинфекции, а наличие в продукте экзотоксина — пищеву интоксикацию. При неудовлетворительных условиях хранения разн образные микробы-сапрофиты вызывают порчу продукта.

Среди пищевых продуктов имеются такие, которые содерж собственную специфическую микрофлору. Это молочнокислые пр дукты, напитки, получаемые путем брожения, и пр.

Санитарно-бактериологические исследования пищевых продукто проводятся с целью определения степени их обсемененности (микробно число), коли-титра, а по эпидемическим показаниям — на наличие пищевом продукте патогенных и условно-патогенных бактерий Санитарно-бактериологические показатели для некоторых продукто нормированы Государственным общесоюзным стандартом (ГОСТ)

Микрофлора мяса, мясных продуктов и рыбы. Непосредственно после забоя здоровых животных мясо стерильно, и только на поверхности может обнаруживаться небольшое количество микробов. В первые часы после забоя животные ткани обладают бактерицидным действием, что препятствует проникновению микробов с поверхности в толщу мяса и размножению их.

При забое больных, ослабленных или утомленных животных может происходить прижизненное инфицирование мяса путем проникновения микробов из кишечного тракта по кровеносной системе. В прижизненно инфицированном мясе могут обнаруживаться как патогенные, так и условно-патогенные виды энтеробактерий, среди которых не последнее место занимают различные виды сальмонелл — возбудителей пищевых токсикоинфекций. При нарушении правил забоя и хранения мяса оно может загрязняться (экзогенное инфицирование) посмертно.

Наиболее благоприятной средой для размножения бактерий являются мясные полуфабрикаты, особенно фарш. В фарше быстро размножаются микробы поверхностной флоры мяса, а также попадающие из внешней среды при его изготовлении. Изделия из обсемененного фарша, не прошедшие достаточной термической обработки и содержащие как жизнеспособные микробы, так и освобождающийся при их гибели эндотоксин, могут быть причиной тяжелых пищевых токсикоинфекций.

Мясо свежепойманной рыбы обычно стерильно, но при неудовлетворительных условиях хранения становится хорошей питательной средой для размножения микробов. В порче рыбы повинны различные аэробные и анаэробные бактерии, в том числе психо-

фильные. Иногда при хранении рыбы наблюдается покраснение ее поверхности, обусловленное размножением пигментобразующих бактерий рода Serratia.

Большую опасность представляет инфицирование рыбы и рыбных продуктов Cl. botulinum. При наличии в пищевом продукте анаэробных условий (консервы, толща рыбы) этот микроорганизм, попадающий в пищевой продукт из кишечника рыбы, почвы и др., продуцирует очень сильный токсин, обладающий нейротропным действием.

Санитарно-бактериологические исследования мяса, рыбы и изготовленных из них продуктов необходимы при подозрении на наличие в них патогенных микробов или их токсинов, а также для определения степени их обсемененности (микробное число).

Микрофлора молока и молочнокислых продуктов. Молоко является благоприятной средой для размножения большинства бактерий. Свежеполученное молоко, содержащее IgA, обладает бактерицидными свойствами. Оно содержит незначительное количество бактерий, попадающих в него при доении из выводных протоков молочных желез и из окружающей среды. Для предотвращения размножения бактерий, вызывающих его порчу, производят быстрое охлаждение молока и последующую пастеризацию.

При хранении сырого молока численность бактерий в нем быстро нарастает и наблюдается последовательное изменение его микрофлоры. Вначале размножаются различные бактерии, затем начинает преобладать молочнокислый стрептококк, который постепенно вытесняется молочнокислыми палочками. Затем бактериальная флора подавляется размножением грибов и гнилостных микробов.

Через инфицированное молоко могут передаваться возбудители многих инфекционных заболеваний. При ряде зоонозных инфекций (бруцеллез, лихорадка-Ку и др.) молоко больных животных содержит возбудителя. Помимо этого, молоко может инфицироваться возбудителями антропонозных инфекций от больных или бактерионосителей. В молоке микробы не только длительно сохраняются, но и активно размножаются (возбудители тифо-паратифозных заболеваний, дизентерии, патогенные кокки и др.), а некоторые их них и продуцируют экзотоксин (стафилококки). В связи с этим санитарно-гигиеническим условиям получения и обработки молока должно уделяться особое внимание.

Санитарно-бактериологические исследования молока складываются из определения степени микробной обсемененности (микробное число), коли-титра и при необходимости — исследования на наличие патогенных и условно-патогенных бактерий.

Микрофлора молочнокислых продуктов и некоторых напитков, получаемых путем брожения, содержит соответствующие возбудители этих процессов, т. е. продукт имеет собственную специфическую микрофлору. Так, для приготовления кефира используются молочнокислые бактерии и стрептококки в ассоциации с дрожжами.

Санитарно-бактериологические показатели нормируются по ГОСТам только в отношении пастеризованного молока. Оно не должно содержать патогенных бактерий. Для каждой категории молока в зависимости от его бактериальной загрязненности и коли-титра установлены допустимые показатели (табл. 3).

Микробиология консервов. Консервы — это стерилизованны пищевые продукты в герметической упаковке. Путем стерилизаци исходный пищевой продукт (мясо, рыба, растительные продукты и пр освобождается как от вегетативных форм бактерий, так и от спо Однако некоторое количество термоустойчивых спор при используемы режимах стерилизации может сохраняться. При неблагоприятны условиях хранения эти споры могут прорастать и вызывать порчу ко сервированного продукта. В консервах имеются благоприятные усл вия для размножения анаэробных бактерий. Особую опасность пре ставляют размножение и токсинообразование Cl. botulinum, наиболе опасны консервы, приготовленные в домашних условиях.

Санитарно-бактериологические исследования позволяют устан вить остаточную микрофлору консервов, а при подозрении на боту лизм — выделить возбудителя и определить наличие в исследуемом продукте токсина Cl. botulinum.

Таблица 3. **Допустимые показатели бактериальной обсемененности разных катего рий пастеризованного молока и молочных продуктов**

Категория молока	Допустимое микробное число	Коли-титр
Молоко в бутылках А	Не более 75 000	Не менее 3
или пакетах Б	» » 150 000	» » 0,3
Детские смеси	» » 500	Более 11,1

МИКРОФЛОРА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Совокупность микробных биоценозов, встречающихся в организме здоровых людей, составляет микрофлору человека. Микробные биоценозы сформировались в процессе эволюции в результате селекции, т. е. отбора наиболее приспособленных к условиям существования в организме хозяина форм микробов. Данные биоценозы характеризуются относительным постоянством. Однако на их качественный и количественный состав влияют многие факторы, в том числе возраст, пол, особенности питания, климат, микроорганизмы окружающей среды и др. Особую роль в изменениях микробных биоценозов играют антибиотики и другие химиотерапевтические и иммунологические препараты, применяемые в лечебно-профилактических целях. Эти лекарственные средства оказывают селективное давление на популяции определенных микроорганизмов, способствуя уничтожению чувствительных к ним особей и создавая тем самым условия для интенсивного развития устойчивых видов.

Большое значение в определении роли отдельных представителей нормальной микрофлоры в функциональной деятельности различных органов человека или животных имеют данные гнотобиологии — науки, изучающей жизнедеятельность искусственно выведенных безмикробных (стерильных) животных — гнотобионтов (gnotos — известный, bios — жизнь). Многие ткани и органы здорового человека, не сообщающиеся с внешним миром, свободны от микроорганизмов и являются стерильными. К ним относятся кровь, лимфа, внутренние органы, головной и спинной мозг, спинномозговая жидкость и др. Это

обеспечивается наличием неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению микробов в указанные органы и ткани. Во всех открытых полостях формируется более или менее стойкая микрофлора, специфичная для данного органа.

Формирование качественного и количественного состава микрофлоры регулируется сложными антагонистическими и синергическими отношениями между отдельными ее представителями в составе биоценозов, а также контролируется физиологическими факторами макроорганизма в динамике его развития.

Микрофлору организма людей или животных обычно делят на две группы: облигатную, или постоянную, и случайную, или факультативную. К первой группе, которую также называют резидентной, индигенной или аутохтонной, относятся микроорганизмы, максимально приспособленные к существованию в организме хозяина и закономерно встречающиеся в его полостях и органах. Эти микроорганизмы представлены сапрофитами и условно-патогенными видами.

Факультативная, или транзиторная, микрофлора является временной и необязательной. Ее присутствие определяется поступлением микробов из окружающей среды и состоянием иммунной системы организма хозяина. В состав транзиторной микрофлоры также входят сапрофитные и условно-патогенные микроорганизмы.

Наряду с представителями нормальной микрофлоры в организме практически здоровых людей иногда могут встречаться патогенные бактерии и вирусы.

Плод в период беременности стерилен. Во время родов организм ребенка контаминируется микрофлорой родового канала матери: лактобактериями, кишечной палочкой, стрептококками и др. Кроме того, в организм новорожденного микробы поступают с рук, груди, из дыхательных путей матери и обслуживающего персонала, а также из окружающей среды.

Микрофлора кожи. На поверхности кожи встречается сравнительно небольшое количество разных видов микроорганизмов. Наиболее часто обнаруживаются непатогенные бактерии: стафилококки (Staphylococcus epidermidis, Staph. saprophyticus), коринебактерии (Corynebacterium xerosis), спорообразующие бациллы (Bacillus subtilis), микобактерии (Mycobacterium fortuitum), а также дрожжеподобные грибы (Candida albicans). Примерно в 5% случаев на коже встречается патогенный стафилококк (Staph. aureus). Субстратом для питания микроорганизмов, обитающих на коже, являются продукты выделения потовых и сальных желез и десквамированные клетки эпителия. Наиболее обсеменены кожа открытых частей тела (кисти рук, лицо, шея, ушные раковины), а также поверхность кожи вокруг ануса и мочеполовых органов. Значительное большинство микроорганизмов, в том числе и патогенных, не проникает через неповрежденные кожные покровы.

Санитарно-бактериологические исследования смывов с поверхности кожи проводятся на наличие E. coli, обнаружение которой на руках или других участках тела свидетельствует об их фекальном загрязнении.

Микрофлора ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В ротовой полости новорожденных к концу первой недели обнаруживаются стрептококки (Str. salivarius, Str. mitis), анаэробные вейлонеллы, дрожжеподобные грибы рода Candida, фузобактерии и другие

микроорганизмы. В первые часы жизни кишечный тракт но рожденного и его кал (меконий) стерильны. Последующие 3—4 сут фаза увеличения обсемененности желудочно-кишечного тракта. В н обнаруживают кишечную палочку, лактобациллы, протей, а так бактероиды, вейлонеллы, клостридии, энтерококки, стафилокок К концу первой недели гнилостные и другие микроорганизмы вытес ются молочнокислыми бифидобактериями (Bifidobacterium bifidu Lactobacillus acidophilus) и др., которые являются основными предст вителями нормальной микрофлоры ребенка при грудном вскарм вании.

Бифидобактерии (Bifidobacterium bifidum) — грамположительны прямые или разветвленные палочки; биовар a (от взрослых) п биохимическим свойствам отличается от биовара b (от младенцев).

При искусственном вскармливании и при переходе на смешанно питание отмечается увеличение числа гнилостных микробов.

После окончания грудного вскармливания начинает постепенн формироваться постоянный микробный биоценоз в пищеварительно тракте; при этом качественный и количественный состав микрофлор разных отделов пищеварительного тракта неодинаков.

В ротовой полости имеются благоприятные условия для развити многих микроорганизмов. Этому способствуют наличие питательны веществ, оптимальная температура, влажность, условия для жизнедея тельности как аэробных, так и анаэробных микробов, щелочная реакци слюны. Основная масса микроорганизмов в ротовой полости локализу ется в зубном налете. Микробы составляют около 70% объема зубного налета; в 1 мг сухой массы зубного налета содержится около 250 млн. микробных клеток. Главную роль в поддержании количественного и качественного постоянства нормальной микрофлоры ротовой полости играет слюна. Она обладает антибактериальной активностью, обусловленной наличием в ней таких ферментов, как лизоцим, лактоферрин, пероксидаза и нуклеаза; кроме того, она содержит специфические секреторные иммуноглобулины.

В ротовой полости встречается свыше 100 видов микроорганизмов, а в 1 мл слюны содержится более 10^8 микробных клеток.

Основную группу бактерий составляют стрептококки (Streptococcus salivarius, Str. mitis, Str. mutans, Str. sanguis, Str. faecalis), а также гемолитические стрептококки. Постоянно обитают в ротовой полости лактобациллы, вейлонеллы, сапрофитные нейссерии и коринебактерии, бактероиды.

Кроме того, в ротовой полости обычно обнаруживаются гемофильные бактерии (Haemophilus influenzae), трепонемы (Treponema macrodentium, T. oralis, T. denticola и др.), дрожжеподобные грибы (Candida albicans), актиномицеты, микоплазмы (Mycoplasma orale, Mycoplasma salivarium), простейшие (Entamoeba buccalis) и др.

Среди факультативных обитателей полости рта встречаются энтеробактерии (роды Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Proteus), а также синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa), спорообразующие бактерии (роды Bacillus, Clostridium). Присутствие E. coli в составе оральной микрофлоры, в частности при наличии зубных протезов, свидетельствует о неблагополучном состоянии полости рта.

В желудке условия для развития большинства микроорганизмов неблагоприятные, так как реакция желудочного сока кислая и высока активность гидролитических ферментов. Бактерицидность желудочного сока является своеобразным физиологическим барьером на пути проникновения микробов в кишечник. Однако при сдвигах pH в нейтральную сторону (в зависимости от характера питания и других физиологических или патологических причин) в желудке могут встречаться в незначительных количествах (не более 10^3 в 1 мл) Sarcina ventriculi и некоторые другие бактерии и дрожжи.

В тонкой кишке, особенно в верхних ее отделах, обитает сравнительно мало микробов; это главным образом аэробы, число которых не превышает 10^2 — 10^3, несмотря на то что ее содержимое имеет щелочную реакцию. Это объясняется влиянием ферментов, оказывающих неблагоприятное воздействие на микроорганизмы. В нижних отделах тонкой кишки (илиоцекальный отдел) микрофлора более многочисленна и по своему составу близка к микрофлоре толстой кишки.

В толстой кишке имеются наиболее благоприятные условия для размножения многих микроорганизмов. Микрофлора толстой кишки человека включает более 200 разных видов факультативных и облигатных анаэробных бактерий (до 250 млрд. в 1 г фекалий). За сутки человек с фекалиями выделяет около $17 \cdot 10^{12}$ микробов, которые составляют примерно $^1/_3$ сухой массы фекалий. Значительное большинство облигатной микрофлоры (до 95—99%) составляют анаэробные бактерии — бактероиды и бифидобактерии (10^5 — 10^{11} в 1 г фекалий соответственно). Факультативные анаэробы представлены главным образом E. coli (10^6 —10^9 в 1 г), Streptococcus faecalis, Lactobacillus (до 10^{10} в 1 г).

В значительно меньшем количестве в толстой кишке обнаруживается транзиторная микрофлора, к которой относят такие энтеробактерии, как протей (Proteus) и клебсиеллы (Klebsiella), а также клостридии (Cl. perfringens, Cl. sporogenes), синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa), дрожжеподобные грибы (Candida albicans), простейшие (Entamoeba coli) и ряд других микроорганизмов.

В более редких случаях в толстой кишке встречаются стафилококки, стрептококки (Str. mitis, Str. salivarius) и другие микроорганизмы.

Микрофлора дыхательных путей. При дыхании в организм человека из окружающего воздуха поступает огромное количество микроорганизмов. Большинство из них задерживается в верхних дыхательных путях благодаря защитной функции эпителия, деятельности макро- и микрофагов, бактерицидного действия лизоцима. Поэтому общее число бактерий в носоглотке невелико. Бронхи в альвеолы, как правило, не содержат микроорганизмов.

В состав микрофлоры верхних отделов дыхательных путей (носовые ходы) входят в качестве облигатных микроорганизмов непатогенные стафилококки (Staph. epidermidis, Staph. saprophiticus), коринебактерии. Факультативная микрофлора представлена золотистым стафилококком (Staph. aureus), стрептококками (Str. pyogenes, Str. pneumoniae), нейссериями (Moraxella locunata), гемоглобинофильными бактериями (Haemophilis influenzae) и др.

Более многочисленная облигатная микрофлора содержится в носоглотке. Это стрептококки (Str. mitis до 80—90%), бактероиды (Bacteroides fragilis), а также нейссерии (Branchamella catarrhalis), вейлонеллы и др. Факультативная микрофлора может быть представлена условно-патогенными и патогенными бактериями, Neisseria meningitis, Str. pneumoniae, микобактериями.

На миндалинах обнаруживаются главным образом стрептококки, включая гемолитические, а также стафилококки и коринебактерии. Иногда встречаются энтеробактерии (рода Proteus и Klebsiella), синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa), а также фузобактерии, спириллы и вибрионы.

Микрофлора конъюнктивы. Представлена незначительным числом микроорганизмов, что обусловлено содержанием лизоцима в слезной жидкости. В значительном проценте случаев (до 47%) флора полностью отсутствует. В состав микрофлоры конъюнктивы входят стафилококки и коринебактерии. В отдельных случаях могут обнаруживаться микоплазмы, адено- и герпесвирусы. В некоторых случаях (около 5%) выделяется Staph. aureus.

Микрофлора уха. Во внутреннем и среднем ухе в норме не содержится микробов. В наружном слуховом проходе часто обнаруживается факультативная микрофлора, содержащая непатогенные стафилококки и коринебактерии; реже встречаются бактерии рода Pseudomonas, дрожжеподобные грибы (Candida albicans) и плесневые грибы (Aspergillus), которые в определенных условиях являются возбудителями различных патологических процессов.

Микрофлора мочеполовой системы. Почки, мочеточники и моча в мочевом пузыре в норме стерильны. В наружной части уретры встречаются пептококки (Peptococcus), пептострептококки (Peptostreptococcus), коринебактерии, бактероиды, микобактерии, а также грамотрицательные бактерии фекального происхождения.

На наружных половых органах мужчин и женщин локализуются микобактерии смегмы (Mycobacterium smegmatis), имеющие морфологическое сходство с микобактериями туберкулеза. Эти сапрофиты обнаруживаются в секрете сальных желез, находящихся на головке полового члена у мужчин и малых половых губах у женщин. Кроме того, встречаются стафилококки, коринебактерии, микоплазмы (Mycoplasma hominis) и другие микроорганизмы.

Микрофлора влагалища характеризуется закономерными изменениями на разных этапах полового созревания. У девочек первые микроорганизмы появляются во влагалище через сутки после рождения. В течение первых 4 нед преобладают лактобактерии (Lactobacillus acidophilus, L. fermentum). Они передаются от матери во время родов. Для развития молочнокислых бактерий у новорожденных в этот период имеются оптимальные условия, поскольку их организм насыщен эстрогенными гормонами, полученными от матери, а влагалищный секрет содержит гликоген и имеет кислую реакцию. В это же время во влагалище можно обнаружить стафилококки (Staph. saprophiticus), стрептококки (Str. faecalis), коринебактерии (Corynebacterium xerosis) и др.

В последующие 10 лет во влагалищном секрете девочек

микроорганизмы практически не обнаруживаются. В этот период из организма ребенка исчезают гормоны, полученные от матери, и повышается pH влагалищного секрета до нейтральной и слабощелочной реакции, исчезает гликоген. С наступлением периода половой зрелости появляются молочнокислые бактерии Дедерлейна. Это связано с эстрогенизацией организма собственными гормонами и понижением pH влагалищного секрета до кислой реакции. В периоды менструальных циклов влагалищный секрет имеет щелочную реакцию, вследствие чего в нем наряду с молочнокислыми бактериями и коринебактериями встречаются стафилококки, негемолитические стрептококки, микоплазмы, дрожжеподобные грибы и простейшие. На шейке матки также обнаруживаются бактерии, проникающие туда из влагалища. Полость матки у здоровых женщин стерильна.

Род Lactobacillus (L. acidophilus, L. casei, L. salivarius и др.) относится к лактобактериям (сем. Lactobacillaceae). Лактобактерии представляют собой грамположительные полиморфные палочки, не образующие спор и жгутиков. Факультативные анаэробы. Оптимальная температура роста 30—40°С. Они обладают выраженными сахаролитическими свойствами. При ферментации углеводов не менее половины конечных продуктов составляет молочная кислота (лактат). Протеолитическими свойствами не обладают (желатин не разжижают, индол и H_2S не образуют). Для своего роста на питательных средах нуждаются в аминокислотах, пептидах, производных нуклеиновых кислот, витаминах и других соединениях.

Лактобактерии встречаются в молочных продуктах, а также в мясе, зерне, фруктах, воде, закваске. Они являются обитателями ротовой полости, кишечного тракта и влагалища. Патогенные свойства проявляются редко, главным образом при резком ослаблении иммунной системы организма.

Род Fusobacterium относится к бактероидам (сем. Bacteroidaceae). Фузобактерии представляют собой грамотрицательные неспорообразующие палочки. Многие штаммы снабжены жгутиками. Ферментируют углеводы. При сбраживании углеводов или пептона образуются масляная кислота и другие органические кислоты. Являются облигатными анаэробами. Оптимальная температура роста 37°С. Отдельные виды дифференцируются по биохимическим признакам. Фузобактерии обитают на слизистых оболочках человека и животных.

Род Leptotrichia (L. buccalis и др.) также относится к бактероидам (сем. Bacteroidaceae). Лептотрихи являются грамотрицательными прямыми палочками с закругленными и заостренными концами. Клетки могут объединяться в септированные нити, напоминающие мицелий грибов. Гетеротрофы со сложными пищевыми потребностями. Ферментируют глюкозу до газообразования; индол и H_2S не образуют. Лептотрихи являются анаэробами. Оптимальная температура роста 35—37°С. Встречаются в зубном налете.

Род Branchamella (B. catarrhalis) и (Moraxella (M. locunata) относятся к семейству нейссерий (Neisseriaceae). Бранхамеллы представляют собой грамотрицательные кокки, а моракселлы — грамотрицательные коккобактерии, располагающиеся парами или в виде коротких цепочек. Эти микроорганизмы не ферментируют сахаров, растут на основных питательных средах без нативного белка в отличие от патогенных нейссерий. Оптимальная температура роста 35—37°С. Аэробы являются обитателями слизистых оболочек людей и животных.

Род Bifidobacterium (B. oralis, B. bifidum и др.) относится к актиномицетам (сем. Actinomycetaceae). Эти бактерии представляют собой полиморфные грамположительные палочки булавовидной и лопатовидной форм. Анаэробы. Оптимальная температура роста 36—38°С. При ферментации сахаров газа не образуют. Индола не образуют. Выделено два биовара (a — от взрослых, b — от младенцев), которые отличаются друг от друга по ферментации сахаров.

Значение нормальной микрофлоры. Сложившиеся в процессе эволюции микробные биоценозы в разных системах организма человека поддерживают их нормальные физиологические функции и играют определенную роль в иммунитете. Изменения в микробных биоценозах

во многих случаях могут вести к возникновению патологическ процессов в соответствующих органах.

Значение энтеробактерий состоит прежде всего в способност некоторых из них (E. coli) синтезировать многочисленные витамин группы В, витамин К, пантотеновую и фолиевую кислоты, в которы нуждается макроорганизм. Другие бактерии, заселяющие кишечни (Clostridium perfringens), могут образовывать пищеварительные фер менты.

Важную роль играет микрофлора в формировании естественного иммунитета организма. Облигатная микрофлора обладает выраженны ми антагонистическими свойствами в отношении многих возбудителей инфекционных болезней. Это связано с образованием бактериоцинов, антибиотиков, таких соединений, как молочная кислота, спирты, перекись водорода, жирные кислоты, и других продуктов, подавляю щих размножение патогенных видов. И. И. Мечников особое значение придавал молочнокислым бактериям (Lactobacillus bulgaricus), которые обладают антагонистическими свойствами в отношении гнилостных микроорганизмов, обитающих в кишечнике и образующих вредные продукты при расщеплении белка.

При нарушении состава нормальной микрофлоры у гнотобионтов (безмикробные животные) наблюдаются гипоплазия лимфоидной ткани, снижение клеточных и гуморальных факторов иммунитета.

Характеристика нормальной микрофлоры имеет большое значение для оценки физиологического и иммунологического статуса людей, длительное время находившихся в экстремальных условиях (кабины космических кораблей, подводные лодки, арктические экспедиции), а также длительно лечившихся антибиотиками. Значительно возрос удельный вес заболеваний различной локализации, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, встречающимися в составе нормальной микрофлоры.

Нарушение экологических взаимоотношений между биоценозами и организмом, изменения в самих биоценозах приводят к развитию дисбактериоза.

Дисбактериоз — качественное и количественное нарушение экологического баланса между микробными популяциями в составе микрофлоры организма человека. Возникновение дисбактериоза может быть связано с разнообразными причинами, и чаще всего нерациональным использованием антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклины, левомицетин и др.), особенно в профилактических целях. Кроме того, дисбактериозы возникают при резком снижении иммунологических защитных барьеров вследствие хронических инфекций, радиации, пребывания людей в экстремальных условиях.

Развитие дисбактериоза объясняется подавлением микробов-антагонистов, входящих в состав постоянной микрофлоры и регулирующих состав микробного биоценоза. Это приводит к размножению условно-патогенных микробов, которые относятся к факультативной (транзиторной) микрофлоре. Таким путем происходит нарастание и распространение гнилостных микроорганизмов из родов Pseudomonas, Proteus, являющихся причиной внутрибольничных инфекций, а также

дрожжеподобных грибов Candida albicans, вызывающих кандидозы. При дисбактериозе может наблюдаться увеличение количества E. coli, Klebsiella, Str. faecalis в тонкой кишке, особенно у детей, у которых могут возникнуть коли-энтериты, вызванные кишечными палочками, и другие заболевания. Последствия дисбактериоза выражаются в резком возрастании числа антибиотикорезистентных бактерий, нарушении витаминобразующей и ферментативной функций микрофлоры и ослаблении иммунологической резистентности организма.

ДЕЙСТВИЕ НА МИКРООРГАНИЗМЫ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Сохранение жизнеспособности микроорганизмов в окружающей среде, в том числе и в лабораторных условиях, связано с воздействием на них физических, химических и биологических факторов. Благоприятное или губительное действие последних зависит как от природы самого фактора, так и от свойств микроба. В организме микробы подвергаются сочетанному воздействию разнообразных факторов. Из них особое значение приобретают биологические факторы, представляющие собой биологически активные соединения, образуемые клетками макроорганизма (ферменты, лизоцим, комплемент и др.), которые рассматриваются далее (см. «Механизмы неспецифической резистентности»). К биологическим факторам относятся также продукты метаболизма самих микробов (органические кислоты, антибиотики, бактериоцины и др.), оказывающие влияние на формирование микробных биоценозов.

Благоприятное воздействие на микробы определенных физических и химических факторов используется для создания оптимальных условий при их культивировании в лабораторных условиях. Так, оптимальная температура, pH питательной среды, ее аэрация и другие показатели способствуют быстрому росту микробной культуры, что сопровождается накоплением максимального количества микробной массы или метаболических продуктов (ферменты, антибиотики, токсины и др.). Губительное действие ряда физических и химических факторов на микроорганизмы, в том числе и на вирусы, составляет основу асептического и антисептического методов, широко используемых в медицинской и санитарной практике.

В данном разделе рассмотрены только общие положения, характеризующие действие физических и химических факторов на микроорганизмы, об их влиянии на отдельные виды или роды микробов см. «Частная медицинская микробиология».

Физические факторы

Из физических факторов наибольшее практическое значение имеют температура, высушивание, лучистая энергия.

Температура. Размножение микроорганизмов происходит при определенной температуре окружающей среды. Оптимальная температура для размножения и метаболизма микробов одних видов может оказаться неблагоприятной для других. В соответствии с этим

микроорганизмы разделяются на три группы: психрофилы (psichros - холод), растущие при низкой температуре — около 0°С; мезофилы, растущие при температуре от 20°С до 40°С; термофилы, растущие при температуре от 50°С до 75°С. Большинство патогенных микробов относится к мезофилам.

Низкие температуры хорошо переносит большинство микроорганизмов, в том числе и вирусы. Вегетативные клетки бактерий находятся при низких температурах в анабиотическом состоянии, для которого характерно резкое угнетение метаболических процессов и отсутствие деления. При низких температурах хорошо сохраняются культуры микробов и различного рода биологически активные препараты (вакцины, иммуноглобулины и др.). Некоторые бактерии остаются жизнеспособными при — 190°С, а бактериальные споры при — 250°С. Многие вирусы (энтеровирусы, вирусы гриппа и др.) также сохраняются при низкой температуре (−70°С) без потери инфекционных свойств.

Высокая температура, как правило, губительно действует на вегетативные формы бактерий и вирусные частицы в результате денатурации белков.

Высушивание. В естественных условиях высушивание оказывает губительное действие на вегетативные клетки многих бактерий и вирусы. Так, патогенные нейссерии, трепонемы и др. погибают при высушивании в течение нескольких минут, другие бактерии (шигеллы, сальмонеллы, холерный вибрион) — в течение нескольких суток, третьи (микобактерии туберкулеза) выдерживают высушивание более 3 мес.

Высушенные споры бактерий сохраняют способность к прорастанию в течение 10 лет, а споры плесневых грибов — до 20 лет.

Механизм губительного действия высушивания на бактериальные клетки связан с обезвоживанием их цитоплазмы и повреждением жизненно важных структур, прежде всего ЦПМ и рибосом.

Высушивание в условиях вакуума из замороженного состояния (лиофильная сушка) широко применяется для хранения микробных культур в течение длительного срока без потери их биологических свойств, а также многих биологических препаратов (антибиотиков, вакцин, иммуноглобулинов и др.).

Лучистая энергия. Прямые солнечные лучи обладают бактерицидным свойством, которое обусловлено активностью их коротковолновой части — УФ-лучей с длиной волны 254—300 нм.

Механизм действия УФ-лучей связан с образованием тиминовых диаметров в ДНК бактериальных клеток. Сублетальные дозы УФ-лучей оказывают мутагенное действие на бактерии и вирусы (см. «Мутагены»).

Бактерицидное действие солнечного света учитывается при определении санитарно-гигиенических требований к жилищу, детским учреждениям, учебным и производственным помещениям. Кроме того, бактерицидность УФ-лучей используется для стерилизации воздуха в закрытых помещениях (операционные, перевязочные, боксы и т. д.).

Бактерии и вирусы чувствительны к проникающей радиации (рентгеновские лучи, α-, β- и γ-лучи). Однако они погибают только при облучении сравнительно большими дозами, порядка 44 000 — 280 000 Р. Это свойство применяется для стерилизации различных материалов, в частности биологически активных веществ, консервирования пищевых продуктов и т. д. Преимущество данного метода состоит в том, что при этом не изменяются свойства стерилизуемого материала.

Ультразвук, высокое давление. Ультразвук оказывает на микробы губительное действие. В лабораторной практике используют ультразвуковые дезинтеграторы для разрушения микробных клеток. Механизм дезинтеграционного действия ультразвука состоит в образовании кавитационных полостей в цитоплазме бактерий, в которых создается высокое давление жидкостей, достигающее 10 000 атм, что приводит к разрушению цитоплазматических структур клетки. Высокое давление практически безвредно для многих микроорганизмов. Некоторые из них выдерживают давление до 3000 — 5000 атм, а бактериальные споры — даже 20 000 атм.

Химические факторы

Для медицинской и санитарной микробиологии и вирусологии практический интерес представляют самые разнообразные химические соединения, вызывающие гибель бактерий и вирусов. Многие химические соединения, оказывающие выраженное противомикробное действие, используются в качестве дезинфицирующих веществ и антисептиков. По механизму действия их можно подразделить на несколько групп.

1. Поверхностно-активные вещества, или детергенты. Они представляют собой синтетические соединения с высокой поверхностной активностью, которые обладают моющим, дезинфицирующим и растворяющим свойствами. Детергенты снижают поверхностное натяжение и нарушают регулирующую функцию ЦПМ. Они широко применяются для приготовления дезинфицирующих, бактерицидных, фунгицидных и противовирусных средств. К ним относятся жирные кислоты, обычные мыла, многие полимерные соединения, содержащие от 8 до 20 атомов углерода (додецилсульфат, сульфанол и др.). Некоторые детергенты (разнообразные полимерные соединения, мыла разветвленных и циклических жирных кислот и др.) применяют для дезинфекции белья в прачечных, стеклянной посуды в столовых и медицинского инструментария, а также для дезинфекции кожи, лечения некоторых грибковых заболеваний. В научно-исследовательской работе детергенты (дезоксихолеат) используют для очистки и концентрации вирусов, денатурации балластных белков, выделения и очистки микробных ферментов и т. д.

2. Фенол, крезол и их производные. Эти вещества обладают бактерицидным, фунгицидным и противовирусным свойствами вследствие коагуляции микробных белков. Используются для дезинфекции в микробиологической практике.

3. Окислители. К ним относится ряд хлорпроизводных дезинфицирующих веществ (хлорная известь, хлорамин). В качестве антисептиков

в медицинской практике широко применяют йод, перманганат кал
перекись водорода. Механизм антимикробного действия окислите
состоит в их взаимодействии с микробными белками, что сопровожд
ется инактивацией и денатурацией последних.

4. Формальдегид. Применяется в виде 40% раствора (формалин) дл
дезинфицирующих целей; формалин блокирует аминогруппы белков
вызывает их денатурацию.

5. Соли тяжелых металлов (ртути, свинца, серебра и др.). Эти сол
коагулируют белки микробной клетки, вследствие чего клетк
погибают. Они обладают также противовирусным свойством. Издели
из серебра при контакте с водой придают ей бактерицидные свойства
оказывая олигодинамическое действие, они увеличивают проница
мость клеточной стенки ЦПМ.

Раздел второй
ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ С УЧЕНИЕМ ОБ ИНФЕКЦИИ

Учение об инфекции зародилось в «золотой век» микробиологии, когда роль микроорганизмов как возбудителей инфекционных заболеваний уже не вызывала сомнений. Начиная со второй половины прошлого столетия, встал вопрос о природе патогенных бактерий, механизмах, ответственных за реализацию их патогенных свойств, а также о влиянии факторов иммунологической защиты организма человека на возникновение, течение и исход инфекционного процесса. Таким образом, одновременно с учением об инфекции зародилось и развивалось учение об иммунитете, которое со временем превратилось в самостоятельную дисциплину — иммунологию, включающую ряд важных для медицины разделов (общая и прикладная иммунология, иммунопатология и др.). Общая иммунология с учением об инфекции стала краеугольным камнем в фундаменте общей и частной патологии. Сейчас ни у кого не вызывает сомнения этиологическое значение различных микроорганизмов, в том числе вирусов, при большинстве инфекций (брюшной тиф, дифтерия, скарлатина, корь, грипп, гепатит и др.). Однако существуют заболевания, при которых микроорганизмы играют этиологическую и патогенетическую роль только при резком снижении защитных функций иммунной системы организма. К ним прежде всего относятся так называемые внутрибольничные, или госпитальные, инфекции в терапевтических, хирургических, гинекологических, педиатрических и других клиниках неинфекционного профиля, которые часто вызываются условно-патогенными бактериями.

Кроме того, иммунологические и иммунопатологические процессы, протекающие в организме человека, возникают не только под влиянием самых разнообразных микроорганизмов (бактерии, вирусы и др.), но и при многих патологических состояниях, непосредственно не вызванных какими-либо инфекционными агентами. Это послужило основанием для развития неинфекционной иммунологии. Сведения, изложенные в данном разделе, необходимы для понимания этиологии и патогенеза большинства патологических состояний, с которыми встречаются врачи различного профиля. Для эпидемиолога и санитарного врача особое значение приобретает знание теоретических основ специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

ИНФЕКЦИЯ

Термин «инфекция» (infectio — заражать) употребляется для обозначения процесса, возникающего в результате проникновения в организм человека, животного или растения микробов или вирусов. Однако инфекция (синоним: инфекционный процесс) неравнозначна инфекционному заболеванию, которое отражает патогенетическую и

клиническую сторону взаимодействия между микро- и макроорганизмами. Также нельзя отождествлять инфекцию исключительно с микробом — возбудителем болезни, поскольку он является только одним из факторов, обусловливающих изменение внутренней среды организма и развитие патологических изменений, но не определяющим это состояние в целом.

Таким образом **инфекция, или инфекционный процесс, — это совокупность физиологических и патологических процессов, возникающих и развивающихся в организме при внедрении в него патогенных микробов, которые вызывают нарушение постоянства его внутренней среды и физиологических функций.** Непременным условием для возникновения инфекционного процесса является присутствие в организме инфекционного агента. Последний должен обладать патогенными свойствами, благодаря которым он способен размножаться в макроорганизме, обеспечивая тем самым воспроизведение своего потомства и продолжение вида.

Сложный процесс взаимодействия между микроорганизмами и их продуктами, с одной стороны, клетками, тканями и органами организма человека — с другой характеризуется чрезвычайно широким разнообразием своего проявления. Оно определяется свойствами микроба, состоянием макроорганизма и условиями окружающей среды, в которой происходит это взаимодействие, в том числе и социальными факторами.

ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И ИХ ОСОБЕННОСТИ

Общая характеристика микробного паразитизма

Как уже отмечалось, существует несколько форм симбиотических взаимоотношений между макро- и микроорганизмами. Одной из них является паразитизм, который представляет собой такую форму отношений, когда микроб наносит явный ущерб своему хозяину. Однако даже при таких бескомпромиссных отношениях степень этого ущерба и его последствия колеблются в широких пределах — от бессимптомного микробоносительства до клинически выраженных форм инфекционного заболевания.

Паразитизм, как и другие формы симбиоза, возник, развивался и совершенствовался в процессе эволюции. Полагают, что если свободноживущие сапрофиты появились свыше 2,5 млрд. лет назад, во время зарождения жизни на нашей планете, то микробы-паразиты — значительно позже, по мере формирования растительного, а затем животного мира.

Таким образом, в основе появления паразитизма лежит расширение и обновление экологических возможностей микробов-сапрофитов. Сущностью данного эволюционного процесса явились неоднократные мутации и постоянный отбор таких форм микроорганизмов, которые были наиболее приспособленными к новым экологическим условиям. В результате приобретения селективных преимуществ перед микробами-паразитами открылись новые экологические сферы распространения, не освоенные их предками. Так возникли вначале факультативные паразиты, которые не утратили своей самостоя-

тельности, выражающейся в сохранившейся способности к самостоятельному существованию в окружающей среде. Затем появились облигатные паразиты, размножающиеся только в организме своих хозяев. Среди них формировались патогенные формы, способные в процессе своей жизнедеятельности вызывать в организме хозяина патологические изменения. Одни из них удовлетворяли свои пищевые потребности в условиях внеклеточного существования, тогда как другие в результате последующих мутаций и отбора приобрели такие свойства, которые позволили им освоить новую экологическую нишу — клетку хозяина. Таким образом, можно представить себе образование факультативных и облигатных внутриклеточных паразитов, отличающихся друг от друга степенью зависимости от макроорганизма. В основе увеличения этой зависимости лежат мутации, в результате которых микробы утратили гены, контролирующие образование различных ферментов, необходимых факультативным паразитам, но ненужных облигатным. Подобного рода мутации создали последним селективные преимущества для внутриклеточного существования, поскольку они приобрели способность использовать для собственных метаболических реакций готовые продукты, синтезированные клеткой хозяина. Кроме того, в данных условиях внутриклеточные паразиты оказались более защищенными, чем внеклеточные, от действия антител и фагоцитов.

Способность к факультативному внутриклеточному паразитизму выявлена у многих патогенных бактерий, принадлежащих к разным семействам и родам. Из энтеробактерий к ним относятся шигеллы и дизентериеподобные кишечные палочки, размножающиеся внутри эпителиальных клеток кишки, сальмонеллы, размножающиеся в клетках лимфоидной ткани. Наиболее типичными факультативными внутриклеточными паразитами являются патогенные нейссерии (гонококки, менингококки), а также бруцеллы, микобактерии туберкулеза и проказы, которые фагоцитируются лейкоцитами и размножаются в них.

К облигатным внутриклеточным паразитам относится значительно меньшее число микроорганизмов: микоплазмы, риккетсии, хламидии и некоторые патогенные простейшие (плазмодии малярии). Механизмы внутриклеточного паразитизма у данных микробов неодинаковы. У микоплазм они связаны с неспособностью синтезировать соединения, входящие в состав клеточной стенки. В условиях внутриклеточного существования это облегчает проникновение в клетки микоплазм, лишенных клеточной стенки, различных метаболитов.

Внутриклеточный паразитизм риккетсий объясняется их неспособностью синтезировать некоторые ферменты, участвующие в гликолизе, а хламидий — утратой способности создавать молекулы АТФ. Поэтому их относят к энергетическим паразитам, зависимым от источников энергии клеток хозяина. Это определило их селективные преимущества перед внеклеточными паразитами.

Микоплазмы, риккетсии и хламидии сохранили клеточную организацию и бинарный способ размножения. Несмотря на облигатный внутриклеточный паразитизм микоплазм, среди них сохранились непатогенные виды (M. orale, M. salivarium), а также способность

размножаться на искусственных питательных средах определенного состава. В отличие от них среди риккетсий и хламидий непатогенных для человека или животных видов не обнаружено. Кроме того, они утратили способность размножаться на искусственных питательных средах. Это свидетельствует о том, что паразитизм и патогенность понятия неравноценные.

Таким образом, переход микроорганизмов-сапрофитов к паразитизму, вызванный мутациями и отбором, сопровождался изменениями в их пищевых потребностях в направлении возрастания зависимости внутриклеточных паразитов от клеток организма хозяина. При этом микробы-паразиты утратили способность к образованию части ферментов, которые в условиях внутриклеточного паразитизма оказались лишними, поскольку они стали использовать необходимые им соединения из клеток хозяина. Вместе с тем они приобрели способность синтезировать токсины и своеобразные биополимеры, входящие в состав их поверхностных структур — капсулы и клеточной стенки. Наряду с токсинами биополимеры наделили микробные клетки патогенными свойствами, т. е. способностью вызывать патологические изменения в макроорганизме.

Патогенность и вирулентность микроорганизмов

Патогенность — потенциальная способность микроорганизма вызывать инфекционный процесс. Это генотипический полидетерминантный признак, характеризующий видовую способность микробов приживляться в тканях и полостях организма и размножаться в них. Признак патогенности является потенциальным потому, что он может быть реализован только в определенных условиях — в восприимчивом организме. Так, например, бактерии куриной холеры не могут проявить патогенное действие в организме человека, а гонококк и вирус кори неспособны вызвать заболевание у животных.

Полидетерминантность патогенного генотипа обусловлена многими группами генов, ответственными за образование разнообразных морфологических структур (капсулы, клеточная стенка и др.), ферментов (гиалуронидаза, нейраминидаза и др.), токсинов и прочих метаболических продуктов, оказывающих неблагоприятное действие на организм.

Патогенные микроорганизмы характеризуются выраженной специфичностью, т. е. способностью данного вида микробов вызывать определенные патоморфологические, патофизиологические и клинические изменения. Это связано с его биологическими признаками, локализацией, распространением в организме и поражением соответствующих органов и тканей.

Реализация микробом патогенных свойств, т. е. фенотипическое выражение патогенного генотипа, точно так же, как реализация любого генотипического признака, зависит от конкретных условий среды. Эти условия определяются состоянием иммунной системы организма, ее способностью противостоять инфекционному агенту.

Вирулентность и токсигенность — фенотипическое выражение патогенного генотипа. Вирулентность характеризует степень патогенности, является ее количественным выражением. Она присуща

только живым активно метаболизирующим клеткам и измеряется условно принятыми единицами — Dlm (Dosis letalis minima — минимальная летальная доза). Одна Dlm равна тому наименьшему количеству микробов, которое при определенном способе заражения восприимчивого животного всегда стандартной массы и возраста вызывает его гибель в течение определенного времени. Определяют Dlm обычно не на одном, а на группе животных. При этом число погибших животных должно быть не меньше 95%. Для определения вирулентности чаще используют LD_{50} (летальная доза, вызывающая гибель 50% животных). При измерении вирулентности существенное значение имеет способ введения микроба в организм. Так, например, гибель морских свинок от туберкулеза наступает при введении им аэрогенным путем значительно меньшего количества туберкулезных микобактерий, чем при пероральном заражении.

Вирулентность микроба, так же как и любой другой признак, может изменяться. Эти изменения носят либо фенотипический характер, либо являются следствием мутаций в соответствующих генах. Так, фенотипическое снижение вирулентности наблюдается при старении бактериальной культуры, выращивании ее в неблагоприятных условиях, в частности при температуре ниже оптимальной. Однако при пересевах данной культуры на полноценную питательную среду и культивировании в оптимальных условиях ее вирулентные свойства обычно восстанавливаются. Стабильное снижение вирулентности достигается при длительном культивировании бактерий в присутствии различных веществ (фенол, перекись водорода, бычья желчь и др.), а также иммунной сыворотки. При этом чаще всего имеет место селекция авирулентных бактериальных клеток, присутствующих в вирулентной популяции в незначительном количестве. Это объясняется высокой устойчивостью авирулентных клеток к воздействию указанных веществ или их неспособностью связываться с антителами иммунной сыворотки. Так были получены вакцинные штаммы бактерий и вирусов для приготовления живых вакцин.

Авирулентные мутанты образуются при действии на бактерии или вирусы различных физических или химических мутагенов. Вместе с тем в бактериальной или вирусной популяции в результате спонтанных мутаций часто присутствуют в большем или меньшем количестве авирулентные особи. Их количество зависит от условий окружающей среды и селективного давления. Повышение вирулентности в искусственных условиях происходит медленнее, чем ее ослабление. Для этого обычно селекционируют вирулентные особи путем многократных пассажей маловирулентной культуры через организм чувствительного животного. Отдельные вирулентные клетки, присутствующие в гетерогенной авирулентной бактериальной популяции, оказываются более приспособленными к размножению в организме данного животного, чем многочисленные авирулентные особи.

В результате подобного селективного давления со стороны макроорганизма первые накапливаются в нем, вторые погибают. Это в конечном итоге приводит к формированию вирулентной бактериальной популяции.

Связь вирулентности и структурных и химических компонентов микробной клетки

Вирулентность микроорганизмов — совокупность свойств, тес связанных с их способностью к адгезии, колонизации, инвазии подавлению фагоцитоза. Под адгезией понимают способность микро- адсорбироваться (прилипать) на чувствительных клетках. Адгезивнос- связана с положительным хемотаксисом, обусловленным поверх стными структурами микробной клетки и рецепторами клетки хозяи Роль рецепторов у микроорганизмов играют ворсинки и жгут бактерий, рибитотейхоевые и липотейхоевые кислоты у грамполож тельных бактерий, липопротеиды и липополисахариды у грамотриц тельных бактерий.

Клетки макроорганизма также обладают довольно сложны рецепторным аппаратом. Так, например, в кишечнике энтеробактери «прилипают» к гликопротеиновому покрову ворсинок энтероцитов – гликокаликсу. При этом энтеропатогенные кишечные палочки вызывающие коли-энтериты у детей, и холерные вибрионы, взаимодей ствуя с микроворсинками энтероцитов, колонизируют их, размножаяс на поверхности данных образований. Шигеллы и дизентериеподобны кишечные палочки, некоторые сальмонеллы в процессе адгези изменяют микроворсинки энтероцитов и проникают в клетку, г происходит их размножение.

Инвазивные свойства бактерий зависят от их способности проникать в эпителиальные, лимфоидные и другие клетки макроорга- низма, где обычно происходит их размножение. Так, гонококки, менингококки, туберкулезные и другие бактерии фагоцитируются лейкоцитами и размножаются в них. Шигеллы и дизентериеподобны кишечные палочки размножаются в клетках эпителия, вызывая их разрушение. Инвазивные свойства микроорганизмов связаны с их способностью продуцировать такие ферменты, как гиалуронидаза нейраминидаза, которые нарушают проницаемость соединительной других тканей, способствуя тем самым распространению возбудителя в организме.

Субстратом действия гиалуронидазы является гиалуроновая кислота и ее производные, которые входят в состав гликокаликса, соединительной ткани и т. д. Эти ферменты обнаружены у стафило- кокков, стрептококков, возбудителей газовой гангрены и других микробов.

Некоторые патогенные бактерии (холерный вибрион, стрептококк и др.) образуют нейраминидазу, которая избирательно отщепляет от различных гликопротеидов, гликолипидов, полисахаридов сиаловую (нейраминовую) кислоту, повышая проницаемость разных тканей. Нейраминидаза продуцируется бактериями в окружающую среду, но может сохраняться в их клетках. Она в основном обнаружена у бактерий, размножающихся на поверхности эпителия. Нейраминидаза холерного вибриона является важным фактором вирулентности этого микроба. Механизм действия нейраминидазы состоит в расщеплении сиаловых кислот в составе гликопротеидов гликокаликса тонкой кишки и обнажении ганглиозидов, являющихся рецепторами адгезии холерного вибриона.

Нейраминидаза входит также в состав ряда вирусов (орто- и парамиксовирусы) и микоплазмы. Вирусные нейраминидазы отличаются от бактериальных своими физико-химическими свойствами и видоспецифичностью.

Факторами, подавляющими фагоцитарную реакцию, являются химические соединения, входящие в состав капсул и клеточных стенок бактерий. Как уже отмечалось, капсульное вещество у разных бактерий неодинаково. У пневмококков и клебсиелл в его составе обнаружены полисахариды, у бацилл сибирской язвы — полипептиды. Капсульный полисахарид стрептококка защищает фагоцитированный микроб от внутриклеточного переваривания; капсульный полипептид бациллы сибирской язвы предохраняет ее от захвата фагоцитами. Капсулоподобный полисахарид Pseudomonas aeruginosa угнетает стадию захвата и внутриклеточное переваривание данных бактерий фагоцитами. Поэтому капсульные бактерии в большей степени устойчивы к фагоцитозу и бактерицидному действию крови. Они в течение более длительного срока сохраняются в макроорганизме, чем бескапсульные формы, которые быстро исчезают.

Антифагоцитарным свойством обладает ряд соединений, входящих в состав бактериальных клеточных стенок. К ним относятся А-протеин золотистого стафилококка, М-протеин пиогенного стрептококка, V- и W-антигены бактерий чумы, липополисахариды грамотрицательных бактерий, в том числе и Vi-антиген сальмонеллы брюшного тифа, а также липиды корд-фактора микобактерий туберкулеза и др. Полагают, что механизм их антифагоцитарного действия объясняется не токсическими свойствами, а способностью блокировать антитела (опсонины) или отдельные фракции комплемента (например C_3), способствующие фагоцитозу. Таким образом, поверхностные структуры бактериальной клетки оказывают опосредованное действие на фагоциты. Некоторые из них, например липополисахариды грамотрицательных бактерий, в больших дозах оказывают токсическое действие на фагоциты.

Токсины бактерий

Токсические вещества, синтезируемые бактериальной клеткой, делят на две группы — экзотоксины и эндотоксины. К экзотоксинам ранее относили такие токсины, которые бактерии продуцируют (секретируют) в окружающую среду, а к эндотоксинам — прочно связанные с бактериальной клеткой. В настоящее время установлено, что степень связи экзотоксинов с бактериальной клеткой может колебаться в широких пределах. Они могут секретироваться полностью, частично или быть довольно прочно связанными с определенными структурными компонентами микробной клетки. Поэтому наименование «экзотоксины» утратило свой первоначальный смысл и правильнее их называть просто токсинами. Бактериальные токсины независимо от прочности связи с клеткой и эндотоксины различны по химической структуре. Первые являются белками, вторые — липополисахаридными соединениями. К токсинам белковой природы относятся экзотоксины, полностью или частично секретируемые бактериями в окружающую среду, а также связанные с определенными структурами

микробной клетки. Липополисахаридными токсинами являются эндотоксины. Они, как правило, локализуются в липополисахаридном слое клеточной стенки у грамотрицательных бактерий.

Белковые токсины («экзотоксины»). В настоящее время открыто свыше 50 токсинов, которые синтезируются разнообразными бактериями: патогенными клостридиями, дифтерийными бактериями, стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой, холерным вибрионом, многими другими. По своей химической природе токсины данной группы относятся к белкам разной молекулярной массы. Они имеют простую или сложную структуру.

Простым токсином является дифтерийный гистотоксин, который состоит их двух фрагментов — А В. Фрагмент А обладает ферментативными свойствами и ответствен за нарушение белкового синтеза в клетке. Ботулинические нейротоксины включают компоненты, обладающие нейротропным свойством, которое проявляется в поражении моторных нейронов передних рогов спинного мозга. Столбнячный экзотоксин состоит из двух компонентов — тетаноспазмина, поражающего клетки центральной нервной системы (ЦНС), и тетанолизина, вызывающего гемолиз эритроцитов. Более сложная структура у токсина бациллы сибирской язвы, который состоит из трех компонентов: отечного фактора, протективного антигена и летального фактора. Сложную структуру имеет α-токсин Cl. perfringens — возбудителя анаэробной раневой инфекции. Данный токсин представляет собой фермент фосфолипазу, которая в присутствии ионов Ca^{2+} вызывает гидролиз лецитина, входящего в состав мембран эритроцитов, митохондрий и других клеточных компонентов.

Будучи белками, экзотоксины, как правило, термолабильны. Дифтерийный токсин разрушается при температуре 60°С в течение часа, столбнячный — в течение 20 мин. Однако имеются и термостабильные токсины, которые могут переносить кратковременное кипячение. Это нейротоксины ботулизма, энтеротоксины Cl. perfringens, стафилококка, кишечной палочки и холерного вибриона.

Токсины характеризуются органотропностью, ядовитостью, антигенностью, иммуногенностью и другими признаками. По механизму действия токсины подразделяют на нейротоксины, гистотоксины, энтеротоксины, лейкоцидины и гемолизины (табл. 4). В молекулу токсина входят рецепторные участки, с помощью которых он адсорбируется на определенных клеточных рецепторах, и активированные группы, ответственные за токсичность и антигенные свойства. Процесс интоксикации проявляется в ряде последовательных реакций. При помощи рецепторных участков молекула токсина фиксируется на специфических клеточных рецепторах строго определенных органов. Так, ряд токсинов (тетанолизин, О-стрептолизин, пневмолизин и др.) фиксируется на поверхности восприимчивой клетки, связываясь с ее холестеринсодержащим рецептором. Некоторые токсины (тетаноспазмин, холероген, энтеротоксин кишечной палочки и др.) фиксируются на рецепторах, в состав которых входят ганглиозиды. После фиксации токсины расщепляются на субъединицы, которые вступают в реакцию с каким-либо из ключевых ферментов клеточного метаболизма. Например, субъединицы холерогена и энтеротоксина кишечной палочки реагируют с аденилциклазной системой клеток слизистой оболочки

Таблица 4. **Классификация бактериальных токсинов («экзотоксинов»)**

Группа по механизму действия		Связь токсина с бактериальной клеткой		
		секретируемые		несекретируемые
		полностью	частично	
1. Нейротоксины		Clostridium perfringens	Clostridium tetani (тетаноспазмин) Clostridium botulinum	Jersinia pestis («мышиный» токсин)
2. Гистотоксины	антиэлонгаторы	Pseudomonas aeruginosa Corynebacterium diphtheriae	–	–
	цитотоксины	Streptococcus pyogenes, Bacillum anthracis и некоторые возбудители анаэробной инфекции	Shigella dysenteriae серогруппы A, B, C, D Bordetella pertusis	–
	дермотоксины	Staphylococcus aureus, эритрогенный токсин возбудителя скарлатины	–	–
3. Энтеротоксины		Vibrio cholerae (холероген), Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Shigella dysenteriae (серогруппы A, B, C, D)		Clostridium perfringens
4. Лейкоцидины		Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes	–	Pseudomonas aeruginosa
5. Гемолизины		Возбудители анаэробной инфекции, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (О- S-стрептолизины), Clostridium tetani (тетанолизины), Corynebacterium diphtheriae, Streptococcus pneumoniae		Streptococcus pneumoniae (пневмолизин), Escherichia coli

[1] К антиэлонгаторам относят соединения, препятствующие элонгации или транслокации, т. е. передвижению и РНК вдоль рибосомы, и тем самым блокирующие синтез белка.

тонкой кишки. Фрагмент В дифтерийного токсина фиксируется рецепторе клетки, а фрагмент А, проникая в нее, инактивирует тр феразу II, нарушая синтез белка на рибосомах. Этими реакци обусловливаются органотропность и специфичность действия от ных токсинов. Под влиянием изменений, вызываемых токсин формируются патогенез и клиническая картина болезни. Ядови свойства токсинов измеряют в Dlm или LD_{50}.

Высокоочищенные кристаллические препараты дифтерийного т ксина содержат на 1мл азота 10 000 Dlm для морской сви Столбнячный токсин еще более ядовит: на 1 мг азота приходит 75 000 000 Dlm для белой мыши. Ядовитость токсинов объясняет наличием в их молекуле активного центра, состоящего из определенн аминокислот: так, в молекуле столбнячного токсина из 4 аминокисл (тирозин, гистидин, триптофан и лизин). Блокирование активно центра приводит к утрате токсичности. При этом сохраняется друг биологически активный центр, ответственный за антигенные и имму генные свойства. Это позволило разработать метод получен препарата, лишенного токсичности, — анатоксина путем обработ исходного токсина формалином, который блокирует только с токсический центр. Токсины являются хорошими антигенами. Ан токсины широко применяются для выработки антитоксическог иммунитета с целью профилактики дифтерии, столбняка и друг заболеваний, сопровождающихся интоксикацией организма.

Многие бактерии образуют не один, а несколько токсинов, которы обладают различным действием: летальным, дермонекротическим, цитотоксическим, нейротоксическим, гемолитическим.

По своей биологической активности и ядовитости токсин неодинаковы. Одни из них полностью определяют патогенез и клини заболевания, например дифтерийный, столбнячный, ботулинически токсины, в то время как другие принимают более ограниченное участи в инфекционном процессе, например различные по своим свойства гемолизины стафилококка и кишечной палочки, лейкоцидины, пораж ющие полиморфноядерные лейкоциты и др.

Эндотоксины. Эндотоксинами называют токсические компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, представленные с липополисахаридным слоем (ЛПС). Существенной частью эндотоксин является липид А—гетерополимер, содержащий глюкозамин и жирны кислоты. Однако токсические свойства эндотоксина определяются целой молекулой ЛПС, а не ее отдельными фрагментами, поскольк один липид А менее токсичен, чем вся молекула ЛПС. Хорошо изучены эндотоксины энтеробактерий (эшерихий, шигелл и сальмонелл бруцелл, туляремийных бактерий.

Эндотоксины в отличие от токсинов белковой природы (экзотокси нов) более устойчивы к повышенной температуре, менее ядовиты малоспецифичны. Различные эндотоксины при введении в организм подопытных животных вызывают более или менее однотипную реакцию независимо от того, из каких бактерий они выделены. При введении больших доз у животных наблюдаются угнетение фагоцитоза, явления выраженного токсикоза, сопровождающегося слабостью, одышкой, расстройством кишечника (диарея), падением сердечной

деятельности и понижением температуры тела. При введении небольших доз, наоборот, отмечаются стимуляция фагоцитоза, менее выраженный токсикоз, повышение температуры тела.

Эндотоксины — сравнительно слабые антигены. Сыворотки крови животных, иммунизированных чистым эндотоксином, не обладают высокой антитоксической активностью, в результате чего они не полностью нейтрализуют ядовитые свойства соответствующего эндотоксина. Антигенные свойства эндотоксина определяются липополисахаридным комплексом бактериальной клеточной стенки, получившим название «полный антиген». Он может быть извлечен из клетки трихлоруксусной кислотой с последующим диализом.

Некоторые бактерии одновременно образуют как белковые токсины, так и эндотоксины, например кишечная палочка, холерный вибрион и др.

Роль бактериальных ферментов в инфекции. Как отмечалось, с наличием нейраминидазы и гиалуронидазы связаны инвазивные свойства ряда бактерий. Вместе с тем существенное влияние на формирование патогенеза инфекционного заболевания оказывает и ряд других ферментов, продуцируемых возбудителем. К ним относятся коагулаза, свертывающая плазму крови; фибринолизин, превращающий плазминоген крови в фермент, растворяющий сгустки фибрина; лецитоветиллаза, действующая на лецитин, содержащийся в оболочках клеток человека. Полагают, что патогенетическое действие оказывают ДНК-аза, уреаза, гидролизующая мочевину с образованием аммиака и углекислоты, декарбоксилазы аминокислот (аргинина, лизина, тирозина), способствующие накоплению в кишечнике повышенного количества биогенных аминов, обладающих токсическими свойствами.

Вирулентные и токсигенные свойства различных видов микроорганизмов выражены в разной степени. Возбудители чумы, туляремии, бруцеллеза обладают высокой вирулентностью, а возбудители столбняка и дифтерии — высокой токсигенностью и очень слабой вирулентностью (инвазивностью), вследствие чего они не распространяются в организме.

Вместе с тем вирулентные и токсигенные свойства возбудителей неразрывно связаны между собой. Токсические вещества, вырабатываемые микробами, часто способствуют проникновению последних в организм и размножению в нем, так как они могут нарушать целостность поверхностных структур клетки, повышать проницаемость тканей и подавлять фагоцитоз. В то же время факторы вирулентности микробов, обеспечивающие их распространение в организме, могут увеличивать токсическое действие, например нейраминидаза, гиалуронидаза, продуцируемые соответствующими бактериями.

Условно-патогенные микроорганизмы

К условно-патогенным относятся такие микробы, которые в обычных условиях обитания в организме человека или животных не вызывают инфекционного процесса. К ним принадлежат E. coli, Streptococcus faecalis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Mycoplasma hominis и др. Многие из них являются обитателями кишечника человека и животных. Их патогенный генотип может

реализоваться только при ослаблении иммунной системы макроо низма, препятствующей инвазии данных микробов или проявле токсического действия их продуктов.

Указанные бактерии в большинстве случаев обладают высо устойчивостью ко многим антибиотикам и представляют серьезн опасность как возбудители внутрибольничных (госпитальных) и фекций.

Генетический контроль патогенности

В настоящее время не вызывает сомнений, что патогенны (вирулентные и токсигенные) признаки микроорганизмов находятся по контролем групп генов или отдельных генов, локализованных бактериальной хромосоме или плазмидах.

В 40-х годах было установлено, что ранее известная связь меж способностью пневмококка образовывать капсулу и вирулентность определяется его геномом. Как уже отмечалось в разделе «Генети микроорганизмов», авирулентные бескапсульные пневмококки одн временно приобретали способность к капсулообразованию и вир лентность после их обработки ДНК, извлеченной из вирулентны капсульных культур этих бактерий. В дальнейшем оказалось, чт хромосомные гены, контролирующие образование поверхностны структур бактерий, одновременно отвечают за их вирулентны антигенные и другие признаки, связанные с данными структурами. Эт относится к генам, детерминирующим образование ЛПС клеточно стенки у эшерихий, сальмонелл и шигелл. В опытах трансдукции конъюгации на хромосоме этих бактерий были картированы гены несущие информацию для синтеза многих ферментов (трансфера синтетаз и др.), необходимых для построения полисахаридной част ЛПС.

Мутации по этим генам приводят к изменению свойств данны бактерий, например переходу S-форм в R-форму, к потере вирулентно сти и утрате антигенов. Образование токсинов разными бактериями например энтеротоксина, некротоксина Cl. perfringens, холерогена холерных вибрионов, контролируется tox-генами, находящимися в оп ределенном локусе бактериальной хромосомы. После открытия у многих бактерий разнообразных плазмид оказалось, что некоторые из них несут гены, контролирующие их патогенные функции. Это относится к Ent-плазмиде E. coli, с которой связан синтез энтеротокси нов данными бактериями. Плазмидный контроль образования разно образных экзотоксинов установлен в отношении α-токсина (гемолизи на) Cl. perfringens, нейротоксина В клостридий ботулизма, β-гемолизи нов и дермонекротического токсина золотистого стафилококка, энтеро токсина E. coli и др.

Ряд профагов, интегрированных в разных участках бактериальной хромосомы, содержит tox-гены, ответственные за образование α-гемо лизина и энтеротоксина золотистого стафилококка, D и С-нейротокси нов клостридий ботулизма, гистотоксина бактерий дифтерии и др. Таким образом, tox-гены могут находиться либо в плазмидах, либо в хромосоме. Мутации в этих генах лишают бактерии способности к продукции соответствующих экзотоксинов. При этом бактерии не

погибают, поскольку экзотоксины не являются для них жизненно необходимыми. Однако они могут утратить свои селективные преимущества в организме перед исходными особями, способными вызывать гибель клеток определенных тканей, что, по-видимому, облегчает удовлетворение их пищевых потребностей.

РОЛЬ МАКРООРГАНИЗМА, ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И СОЦИАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

В возникновении и развитии инфекционного процесса исключительно важное и решающее значение имеют состояние организма человека, его индивидуальные особенности, а также условия окружающей среды, труда и быта.

Критическая доза и входные ворота инфекции. Для возникновения инфекции прежде всего микроб должен проникнуть в организм в определенной критической дозе. Величина дозы неодинакова для различных инфекционных агентов. Опытами на волонтерах в США было показано, что заболевание холерой наступает при пероральном введении в организм холерных вибрионов Эль-Тор в дозе 10^{10} —10^{11}, для возникновения брюшного тифа доза возбудителя должна быть равной 10^5, дизентерии — 10^2 — 10^3 и т. д.

Существенное значение имеют так называемые входные ворота инфекции, т. е. те органы и ткани, через которые микроб попадает в организм. Так, гонококк вызывает заболевание только в том случае, если он попадает на слизистую оболочку половых органов или конъюнктиву глаза, возбудитель дизентерии — на слизистую оболочку толстой кишки, вирус гриппа, кори и др. — в верхние дыхательные пути. Если все эти микроорганизмы попадают в организм через другие входные ворота, они, как правило, погибают, не вызывая инфекционного процесса. Некоторые микробы могут проникать в организм различными путями: например, возбудитель туляремии — через кожу и слизистые оболочки верхних дыхательных путей, стафилококки — через кожу, верхние дыхательные пути и т. д. Большинство риккетсий, тогавирусов попадают в организм только при укусе членистоногими переносчиками (вши, клещи, комары, москиты).

Реактивность организма[1]. Возникновение инфекционного заболевания и особенности его клинического проявления и течения зависят от общей физиологической реактивности организма, т. е. его способности вступать во взаимодействие с микроорганизмом и реагировать на него как на фактор, нарушающий нормальные физиологические функции. Существенное значение при этом имеют состояние нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, возраст человека, питание, условия труда и быта и т. д. Одни из этих факторов препятствуют, другие способствуют возникновению инфекционного заболевания. Как правило, все те факторы, которые ослабляют защитные функции организма (голодание, переохлаждение, перегревание, радиация, хроническое отравление химическими веществами, алкоголизм и др.), способствуют инфекции. Наоборот, факторы,

[1] Подробно этот раздел рассматривается в курсе патологической физиологии.

повышающие защитные функции организма (полноценное пита потребление необходимого количества витаминов, нормальные усло труда и быта, регулярный отдых, занятия спортом), препятству возникновению инфекционной болезни.

На возникновение и характер течения инфекционного проце оказывает влияние повышенная реактивность тканей. Так, п аллергических состояниях и специфической сенсибилизации организ наблюдаются бурное начало и течение инфекционного процесса.

Значение эндокринной системы также весьма велико. Э подтверждают многочисленные наблюдения, указывающие, что у лю страдающих диабетом или нарушением функции щитовидной желез значительно чаще, чем у здоровых, возникают нагноительны процессы. Они также легче подвержены разным инфекционным забол ваниям. Большое значение для возникновения и развития инфекц имеет состояние лимфатического аппарата, который представля собой мощный барьер, препятствующий проникновению микроб внутрь органов и тканей. Возникновение многих инфекционны заболеваний зависит от защитных функций лимфоидной ткани, которой решается судьба микроба. При ее поражении ионизирующе радиацией организм человека становится беззащитным перед инфекц онным агентом. Возможность проникновения микроба в макроорга низм в определенной степени связана также с возрастными особенно стями организма. Дети до 6 мес устойчивы к дифтерии, кори и други инфекциям в связи с наличием соответствующих антител, полученны от матери, но значительно чаще, чем взрослые, болеют пневмонией энтеритами. Лица преклонного возраста плохо переносят пневмонию Механизмы, обусловливающие различные различия чувствительност организма, определяются соответствующей возрастной реактивно стью.

Не вызывает сомнения, что характер питания имеет важное значени для возникновения инфекционной болезни и тяжести ее течения. Известно, что при недостаточном, неполноценном и нерациональном питании люди чаще подвержены инфекционным заболеваниям. В ре зультате недоедания наблюдаются повышенная заболеваемость и смер тность от туберкулеза, дизентерии, холеры и других болезней. Понижение резистентности к различным патогенным микроорга низмам у животных, находящихся в условиях голодания, установлено экспериментально. Большое значение имеют белковые компоненты пищи и витамины. Наиболее изучены в этом отношении витамины А, С и комплекс витаминов В. При недостатке витамина А возникает метаплазия эпителия, нарушаются окислительные процессы, в ре зультате чего значительно понижаются защитно-барьерные функции организма. При А-авитаминозе у экспериментальных животных и человека довольно часто наблюдается воспаление конъюнктивы и рого вицы глаза, носоглотки, прилегающих синусов среднего уха, верхних дыхательных путей и легких.

Витамины группы В играют разностороннюю роль в метаболизме и окислительных процессах, оказывая влияние на состояние иммунной системы и других систем организма.

У людей с С-авитаминозом наблюдается повышенная чувстви тельность к пневмококкам, энтеробактериям и многим другим

микроорганизмам. Особое значение для возникновения и развития инфекционных заболеваний имеет сочетание авитаминоза с другими дефицитами питания, в частности с белковым голоданием. Роль климатических, физических и химических факторов в возникновении инфекции доказана как в экспериментах, так и при эпидемиологических наблюдениях. Еще Л. Пастер установил, что куры, естественно невосприимчивые к сибирской язве, заболевают, если их заражать при пониженной температуре тела. Ослабление естественной устойчивости при охлаждении наблюдается у морских свинок при заражении риккетсиями и возбудителями туляремии. Перегрев также снижает резистентность организма к инфекции.

Влияние климатических условий на восприимчивость к различным инфекциям выявляется в колебаниях уровня заболеваемости. В различных климатических зонах юга и севера наблюдается разный уровень заболеваемости кишечными инфекциями, дифтерией, скарлатиной, респираторными вирусными инфекциями.

На возникновение и течение инфекционных заболеваний влияют и другие факторы окружающей среды: ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация и различные химические вещества. Из этих факторов особо следует отметить действие ионизирующей радиации. Определенные дозы рентгеновских лучей и других видов ионизирующих излучений ослабляют защитно-барьерные функции организма животных и значительно повышают их восприимчивость к различным инфекциям.

При рассмотрении дисбактериоза отмечалась защитная роль нормальной микрофлоры. Неоправданно широкое применение антибиотиков изменяет состав привычных для организма микробных биоценозов. Организм людей, ослабленных перенесенными заболеваниями, представляют собой благоприятную почву для условно-патогенных бактерий, которые являются виновниками распространенных в настоящее время внутрибольничных инфекций.

Таким образом, возникновение инфекции и характер ее клинического течения зависят от разнообразных факторов: вирулентности микроба, дозы инфекционного агента, состояния макроорганизма и окружающей среды, где происходит взаимодействие между микро- и макроорганизмами. Значение этих факторов неодинаково при разных инфекциях. Микроорганизмы, обладающие высокой вирулентностью, например возбудители чумы, кори и др., играют решающую роль в возникновении и исходе инфекционного процесса. При большинстве других заболеваний возникновение инфекции определяется главным образом состоянием макроорганизма.

Динамика инфекционного процесса

Любое острое инфекционное заболевание характеризуется последовательной сменой разных периодов. Различают следующие периоды: инкубационный, продромальный, клинический (разгар болезни), реконвалесценции (выздоровления). Каждому периоду свойственны свои особенности: продолжительность, локализация возбудителя в организме, его распространение и выделение в окружающую среду. Это

имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и являе предметом изучения соответствующих дисциплин. В общем в периоды инфекции можно охарактеризовать следующим образом.

Инкубационный период начинается от моме проникновения микроба до появления первых симптомов заболева Он неодинаков при разных инфекционных заболеваниях и колеблется 1—2 дней при гриппе до нескольких месяцев и многих лет при прока медленных вирусных инфекциях. Для многих заболеваний этот перио среднем равен 1—2 нед. Продолжительность инкубационного перио определяется различными причинами: быстротой размножения микр ба, количеством и особенностями токсических продуктов, которые он вырабатывают, реактивностью организма и т. д.

После инкубационного периода наступает продромальны период (период предвестников), когда появляются первые симпто мы заболевания: повышается температура тела, отмечаются головна боль, слабость и недомогание. Продолжительность его от нескольки часов до 4—5 сут, после чего наступает период развити основных клинических симптомов заболевания. Клинические проявления инфекционных болезней многообразны. Осно вными их признаками являются лихорадка, изменение картины крови нарушения центральной и вегетативной нервной системы, функци органов дыхания, пищеварения и т. д. Период полного клинического развития основных симптомов заболевания сменяется периодом выздоровления (реконвалесценции), когда постепенно восста навливаются нормальные физиологические функции организма. Этот период, как и все другие стадии инфекционного процесса, неодинако при различных заболеваниях и продолжается несколько недель и даж месяцев.

Микробиолога и вирусолога каждый из перечисленных периодов интересует в плане обнаружения возбудителя при его меняющейся локализации в организме больного. На этом основывается выбор того или иного материала для исследования с целью лабораторной диагностики инфекционных заболеваний.

Формы инфекции и их классификация

Инфекционный процесс может протекать в разнообразной форме в зависимости от происхождения, локализации возбудителя и других факторов. Это дает возможность классифицировать формы инфекции по определенным признакам (табл. 5).

Экзогенная инфекция возникает в результате поступления микроорганизмов из окружающей среды с пищей, водой, воздухом, почвой или выделениями больного человека, реконвалесцента и носителя. Многообразие путей и способов передачи инфекции оказывают существенное влияние на формирование эпидемий инфекционных болезней. При эндогенной инфекции возбудитель находится в организме составе облигатной или транзиторной микрофлоры. Довольно часто акая форма инфекции вызывается условно-патогенными микроорганизмами при ослаблении защитных свойств макроорганизма в случае переохлаждения, облучения, ранее перенесенных заболеваний и т. д. Иногда ее называют аутоинфекцией.

Таблица 5. **Формы инфекции**

Признаки	Форма инфекции
Происхождение	Экзогенная, эндогенная
Локализация возбудителя в организме хозяина	Местная (очаговая), общая (генерализованная)
Распространение в организме микробов или их токсинов	Бактериемия, вирусемия, септицемия (сепсис), септикопиемия, токсинемия
Число инфицирующих агентов	Моноинфекция, смешанная инфекция
Повторные проявления заболевания, вызванного теми же или другими возбудителями	Вторичная инфекция, реинфекция, суперинфекция, рецидив
Продолжительность пребывания микроба в организме	Острая, хроническая, персистирующая; микробоносительство

В зависимости от локализации возбудителя различают очаговую инфекцию, при которой микроорганизмы локализуются в местном очаге и не распространяются по организму. Например, при фурункулезе стафилококки находятся в волосяных фолликулах, при ангине стрептококки обнаруживаются на миндалинах, при конъюнктивитах возбудитель локализуется в конъюнктиве глаза и т. д. Однако очаговая инфекция при малейшем нарушении равновесия между макро- и микроорганизмом может перейти в генерализованную форму, при которой микроб распространяется по организму различными путями.

В случае проникновения возбудителя из первичного очага в кровь и распространения его гематогенным путем по организму развивается бактериемия или вирусемия. Кровь в таких случаях является только механическим переносчиком инфекции, поскольку возбудитель в ней не размножается. При размножении микробов в крови возникает септицемия. Если септицемия сопровождается образованием гнойных очагов во внутренних органах, начинается септикопиемия. При поступлении в кровь бактериальных токсинов развивается токсинемия.

Смешанные инфекции отличаются друг от друга количеством инфицирующих агентов. Наиболее тяжело протекают смешанные инфекции, которые вызваны разными бактериями, например клостридиями, стафилококком, синегнойной палочкой, как это наблюдается при внутрибольничной хирургической инфекции. К смешанным инфекциям относятся многие случаи хронической пневмонии, вызванной кокками, респираторными вирусами, микоплазмами в разнообразных сочетаниях.

От смешанных инфекций следует отличать вторичную инфекцию, при которой к первоначальной, основной, уже развившейся болезни присоединяется другая, вызываемая новым возбудителем. Например, при заболевании брюшным тифом может возникнуть пневмония, вызванная другими бактериями или вирусами. Реинфекцией называют такое состояние, когда организм перенес какую-либо инфекцию и повторно заболевает в результате нового заражения тем же возбудителем, как это бывает при дизентерии, гонорее, гриппе и других болезнях. Если заболевание возобновилось до выздоровления в результате инфицирования тем же возбудителем, говорят о суперинфекции, как это может наблюдаться при гонорее и сифилисе.

Рецидивом называют такое проявление болезни, которое возника после клинического выздоровления без повторного заражения, за сч оставшихся в организме возбудителей: например, рецидивы рожисто воспаления, остеомиелита и т. д. По продолжительности пребыван возбудителя в организме, а также по клиническим и патогенетическ признакам различают острые и хронические инфекции. При остры инфекциях возбудитель исчезает из организма вскоре после выздоров ния. Во время хронической инфекции он находится в организме бол длительно и может выделяться в окружающую среду. Состояние, пр котором выделение возбудителя в окружающую среду продолжаетс после клинического выздоровления больного, называют микробонос тельством (бактерионосительство, вирусоносительство или микопл зманосительство). Чаще всего эти состояния формируются при слабо напряженности постинфекционного иммунитета, после перенесени кишечных инфекций (брюшной тиф, дизентерия и др.), детски инфекций (полиомиелит и др.). В некоторых случаях микробоноситель ство развивается у здоровых лиц, контактировавших с больными ил даже носителями соответствующих патогенных микроорганизмов.

ИНФЕКЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСОВ И ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Патогенность и вирулентность вирусов обычно называют инфекционностью, или инфекциозностью. Эти свойства характеризуют генетически детерминированную способность вирусов к облигатному внутриклеточному паразитизму, способность к репродукции в чувствительных к ним клетках хозяина.

Инфекциозность вирусов связана с их нуклеиновой кислотой — ДНК или РНК. Это доказано экспериментально введением в чувствительную клетку только одной изолированной вирусной нуклеиновой кислоты. Особенность эта отличает инфекциозность вирусов от патогенности клеточных форм микроорганизмов, нуклеиновые кислоты которых не обладают подобным свойством, и может рассматриваться как молекулярный тип инфекции. Белок капсида некоторых вирусов (например, аденовирусов) может обладать токсическими свойствами.

Вирусы, так же как и все другие микробы, попадают в макроорганизм, а затем распространяются в нем лимфогенным и гематогенным путями. Вследствие облигатного внутриклеточного паразитизма вирусы обязательно должны проникнуть в клетку хозяина.

В процессе репродукции вирусов в инфицированных клетках при многих вирусных заболеваниях (оспа, бешенство, герпес, корь и др.) появляются своеобразные структуры округлой, овальной, удлиненной или эллипсоидной формы, названные внутриклеточными включениями. Их величина колеблется от 0,2 до 20 — 25 мкм. Многие имеют гранулярную структуру, как бы состоящую из отдельных мелких элементарных телец. Одни из них окрашиваются кислыми, другие — основными красками, в связи с чем их делят на эозинофильные и базофильные включения. Внутриклеточные включения при бешенстве образуются в цитоплазме пораженных нервных клеток, при заражении вирусами герпеса, аденовирусами — в ядрах клеток. Эти образования носят строго специфический характер, поэтому их обнаружение имеет важное

значение для диагностики вирусных заболеваний. Наиболее подробно изучены тельца Гварниери, образующиеся при оспе, и тельца Бабеша — Негри — при бешенстве.

Тельца Гварниери обнаруживаются в цитоплазме эпителиальных клеток величиной до 10 мкм. Они эозинофильны и бывают круглой, овоидной, серповидной или веретенообразной формы. При обычной окраске имеют гранулярную структуру. С помощью электронной микроскопии установлено, что эти тельца состоят из вирионов, заключенных в бесструктурном веществе (рис. 38, см. на цвет. вкл.).

Тельца Бабеша — Негри образуются в цитоплазме нервных клеток ЦНС, главным образом в клетках аммонова рога. Величина их от 25 до 250 мкм, они бывают округлой или эллипсоидной формы. В окрашенных препаратах тельца Бабеша — Негри имеют хорошо ограниченные контуры, окруженные светлым ободком. Их структура неоднородна — в центре находится более плотное образование, окруженное мелкими зернами (рис. 39, см. на цвет. вкл.) В одной пораженной клетке может находиться несколько телец разных величин и форм.

При исследовании включений в электронном микроскопе и гистохимическими методами установлено, что включения представляют собой внутриклеточные скопления вируса.

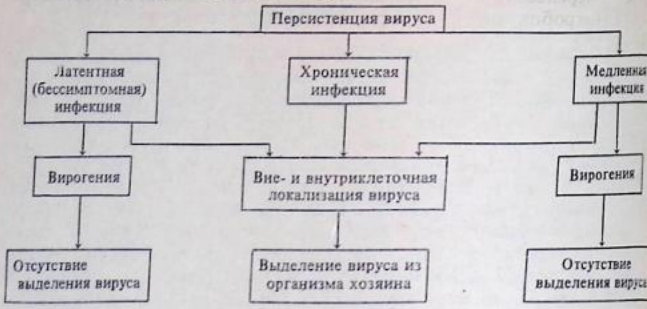
Последствия инфекционного процесса, вызванного вирусами, крайне разнообразны — от полного сохранения жизнеспособности клетки до широкого спектра вызываемых ими поражений. При этом вирусы могут быстро исчезать из организма после выздоровления или сохраняться в нем в течение разных сроков, измеряемых в некоторых случаях многими годами. Наличие вируса в организме не всегда сопровождается его выделением.

Вирусные инфекции протекают в виде продуктивной (острой) инфекции и персистенции. Продуктивная, или острая, вирусная инфекция сопровождается репродукцией вирионов в клетках хозяина и сравнительно быстрым выделением его из организма.

Персистенция (persistentia — сохранение предыдущего состояния) характеризуется длительным присутствием вируса в организме человека или животного. Персистенцию можно рассматривать как разновидность облигатного внутриклеточного паразитизма вирусов. Она проявляется в разных формах вирусной инфекции — латентной, хронической и медленной (схема 3).

Латентная бессимптомная инфекция характеризуется длительным, а в некоторых случаях пожизненным носительством вируса, который не покидает организм и не выделяется в окружающую среду. В одних случаях это связано с его дефектностью, в результате чего он не может репродуцироваться с образованием полноценного вирусного потомства. В других случаях это объясняется формированием состояния вирогении, характеризующимся встраиванием вирусной нуклеиновой кислоты в клеточный геном, в котором он находится в репрессированном состоянии. Реплицируясь синхронно с клеточной ДНК, вирусная инфекция передается потомству. Иногда при инактивации репрессора происходит транскрибирование вирусного генома, сопровождающееся репродукцией вируса, выходом потомства из клетки и развитием продуктивной (острой) инфекции.

Схема 3. **Формы персистенции вирусов**



Полагают, что латентная инфекция в форме вирогении формируется при герпесе. Активация вирусной информации, содержащейся в клеточном геноме, приводит к рецидивам заболевания на протяжении всей жизни человека.

Вторая форма персистенции протекает в виде хронической инфекции, сопровождающейся периодами улучшения и обострения в протяжении нескольких месяцев и даже лет. При этом происходит периодическое выделение вируса из организма больного. Хроническую инфекцию могут вызвать аденовирусы, вирусы гепатита, герпеса и др.

Третья форма персистенции — медленные инфекции. Для них характерен очень длинный инкубационный период, продолжительность которого измеряется многими месяцами и годами. Наблюдается постепенное нарастание симптомов заболевания, которое заканчивается тяжелыми расстройствами или смертью больного. При многих медленных инфекциях вирусы выделяются из организма (например, при болезнях висне-меди, Крейтцфельда — Якоба и др.). В случае интеграции вируса в клеточный геном его выделение из организма прекращается.

ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ

КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ

Учение об иммунитете как о системе защиты организма человека и животных против инфекций появилось в результате наблюдений за развитием и угасанием многочисленных эпидемий заразных болезней. Еще в древние времена было известно, что при эпидемиях чумы, оспы и холеры некоторые лица, находящиеся в условиях возможного заражения, остаются здоровыми. Наряду с этим было отмечено, что при ряде инфекционных болезней однажды переболевший человек становится невосприимчивым к повторному заболеванию. Состояние невосприимчивости к возбудителям инфекционных болезней стали обозначать термином «иммунитет» (immunitas — освобожденный, избавленный от чего-либо, невосприимчивый). Иммунитет возникает не только в ре-

зультате перенесенного заболевания, но и при введении в организм убитых микробов или продуктов их жизнедеятельности.

История развития иммунологии тесно связана с развитием медицинской микробиологии, поскольку их интересы в течение длительного времени были сосредоточены на проблемах инфекционной патологии, главным образом на изыскании средств борьбы с многочисленными микробными и вирусными болезнями. Основоположником иммунологии, как и микробиологии является Л. Пастер, который впервые разработал методы предохранительных прививок против сибирской язвы и бешенства и объяснил механизм действия противооспенной вакцины, полученной Э. Дженнером еще в конце XVIII века.

Успехам инфекционной иммунологии в 80—90-х годах прошлого столетия во многом способствовали работы Э. Ру во Франции и Э. Беринга в Германии, касающиеся получения антитоксической сыворотки, способной нейтрализовать токсин дифтерийной палочки в организме больного ребенка. Однако интересы иммунологии с самого начала ее развития не ограничились только практическими задачами. В эти же годы были заложены теоретические основы инфекционной иммунологии, касающиеся главным образом механизмов невосприимчивости людей к инфекционным заболеваниям. Большая заслуга в этом двух крупнейших ученых — основоположников гуморального и клеточного направлений в иммунологии — П. Эрлиха (1854—1915) и И. И. Мечникова (1845—1916). П. Эрлих и его сторонники полагали, что основную роль в иммунитете играют гуморальные факторы, содержащиеся в жидкостях организма (сыворотка крови и лимфа). Открытие антибактериальных и антитоксических свойств сыворотки крови животных, иммунизированных соответствующими бактериями и токсинами, и комплемента явилось веским аргументом в пользу гуморального направления в иммунологии. В то же время полученные И. И. Мечниковым доказательства способности некоторых клеток организма захватывать и переваривать различные чужеродные вещества, в том числе и микробы, свидетельствовали о важном значении в иммунитете клеточной реакции организма, проявляющейся в фагоцитозе микробов. В течение ряда лет сторонники фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета вели оживленную дискуссию, противопоставляя гуморальные факторы фагоцитарным. Однако еще при жизни И. И. Мечникова и П. Эрлиха наметилась тесная связь между клеточным и гуморальным иммунитетом, которая в конечном итоге в 60—70-х годах XX века привела к разработке учения об иммунной системе организма, являющейся основой современной иммунологии. В 1908 г. за выдающиеся работы в области иммунологии И. И. Мечникову и П. Эрлиху была присуждена Нобелевская премия.

В последние годы XIX столетия работы Ж. Борде, П. Эрлиха и К. Ландштейнера по получению гетеро- и изоиммунных гемагглютининов явились основой для разработки учения о группах крови, что послужило началом развития неинфекционной иммунологии.

Круг вопросов и явлений, изучаемых наукой об иммунитете, постепенно становился все более широким и многообразным. В него были включены разделы, посвященные изучению специфических и неспецифических механизмов защиты организма от инфекционных

агентов, антигенных свойств патогенных микробов, природы и м
низмов образования антител (иммуноглобулинов), физических и бис
мических процессов, участвующих в формировании иммунитета
другие проблемы. С начала нынешнего столетия получила разви
аллергология — раздел иммунологии, изучающий гиперчувстви
ность организма к разнообразным антигенам микробной и
микробной природы. Вместе с тем в последующие годы и до настоя
го времени большое значение приобрело изучение многих дру
иммунопатологических состояний, с которыми часто приходи
встречаться клиницистам.

В 50-х годах начались исследования молекулярных и клеточн
механизмов различных иммунологических процессов, протекающих
организме. Были открыты явления иммунологической толерантнос
врожденные и приобретенные пороки иммунной системы (иммунодеф
шитные состояния), сформулированы основные теории иммуногене
(образования антител) и механизма реакций антиген — антитело. В э
же годы были заложены основы радиационной иммунологи
иммунохимии, иммуногенетики и трансплантационного иммунитет

Результаты этих исследований внесли принципиально новы
представления об иммунологических механизмах защиты организма о
чужеродных агентов, позволили разработать учение об иммунно
системе организма и по-новому оценить роль иммунологических
иммунопатологических явлений при самых разнообразных заболевани
ях человека. Полученные данные показали, что пересадка органов
тканей также является иммунологической проблемой, поскольку
отторжение трансплантата есть не что иное, как закономерная реакци
иммунной системы организма на чужеродный антиген.

На протяжении всей истории развития иммунологии достаточно
большое внимание уделялось и чисто прикладным ее разделам,
связанным с получением вакцин и иммуноглобулинов для профилактик
и лечения инфекционных заболеваний, с разработкой и применением
иммунологических методов для диагностики этих заболеваний и инди
кации возбудителей в окружающей среде. В последние годы иммуноло
гические методы все шире используются в установлении генетических
связей между различными видами организмов, в подборе доноров
гомотрансплантатов и для решения многих других вопросов теоретиче
ской и клинической медицины, эпидемиологии и гигиены.

Иммунология как самостоятельная научная дисциплина располага
ет специальными, присущими только ей методами исследования,
которые по исключительной точности и чувствительности превосходят
иногда методы аналитической и биологической химии.

Изучение явлений иммунитета на протяжении длительного вре
мени входило в компетенцию исключительно микробиологов. В на
стоящее время вопросы иммунологии изучают также физиологи,
патофизиологи, морфологи, биохимики, терапевты, хирурги, онкологи,
судебные медики и другие специалисты.

Иммунология — одна из наиболее развивающихся отраслей
современной биологии. Она связана с молекулярной биологией,
генетикой, биохимией и биологией клетки. Однако наиболее тесная
связь, возникшая между микробиологией и иммунологией в прошлом
столетии, успешно развивается и в настоящее время. Многие крупные

иммунологи (Л. А. Зильбер, П. Ф. Здродовский, Ф. Бернет и др.) являются одновременно и выдающимися микробиологами. Теоретические представления и методы иммунологии во многом определялись ее связями с медицинской микробиологией.

Научные исследования в области иммунологии проводятся в СССР во многих микробиологических институтах, а также в специальных лабораториях и на кафедрах микробиологии медицинских институтов. Широкую известность в области клинической и экспериментальной иммунологии получили исследования коллективов ученых, руководимых в прошлом В. А. Барыкиным, Л. А. Зильбером, П. Ф. Здродовским, В. И. Иоффе, а в настоящее время А. А. Смородинцевым, П. Н. Косяковым, Р. В. Петровым и др.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНИТЕТА

Под иммунитетом понимают совокупность биологических явлений (процессов и механизмов), направленных на сохранение постоянства внутренней среды (гомеостаза) и защиту организма от инфекционных и других генетически чужеродных для него агентов. Механизмы, обусловливающие защиту организма от этих агентов, формировались и совершенствовались в процессе филогенеза при взаимодействии организма прежде всего с микроорганизмами окружающей среды. Наиболее ранние защитные реакции организма носят неспецифический характер. К ним относятся барьерная функция кожи и слизистых оболочек, пищеварительных ферментов, нормальной микрофлоры организма, воспалительных реакций, бактерицидных веществ сыворотки крови и других жидкостей организма. Существенное значение в неспецифической защите организма от вирусов имеют интерферон и термолабильные ингибиторы, содержащиеся в сыворотке крови.

Большую роль в защите организме от инфекционных агентов играет фагоцитоз. У организмов, стоящих на низших ступенях зоологической лестницы, фагоцитарный процесс выполняет двоякую функцию — пищеварительную и защитную. По мере усложнения организмов эти функции все более и более дифференцировались и в конечном итоге у млекопитающих, в том числе и у человека, фагоцитарная функция сохранилась только за клетками крови и лимфоидной ткани. Хотя фагоцитоз можно отнести к факторам неспецифической защиты организма от микробов и других чужеродных агентов, его тесная связь со специфическим иммунитетом вполне очевидна.

Определенное значение в неспецифической резистентности организма принадлежит ареактивности клеток и тканей, заключающейся в их неспособности поддерживать размножение возбудителя, а также физиологическим функциям организма — повышению температуры тела и выделению возбудителя почками.

В процессе филогенеза происходила все большая специализация механизмов иммунитета. Она заключалась в образовании и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, участвующих в распознавании чужеродных антигенов, синтезе разных классов специфических иммуноглобулинов и их последовательной смене в процессе инфекции. Специфические факторы защиты, или специфический иммунитет, определяются прежде всего состоянием иммунной системы организма и

теми факторами физиологического и патофизиологического характ
которые оказывают на нее влияние.

Таким образом, механизмы, ответственные за формиров
иммунитета, можно подразделить на неспецифические (резистентн
к инфекции) и специфические. Однако между ними нельзя прове
резкой границы, поскольку первые оказывают влияние на вторы
наоборот.

ВИДЫ, ИЛИ ФОРМЫ, ИММУНИТЕТА

**Естественный, или видовой, иммунитет представляет со
невосприимчивость одного вида животных или человека к микроор
низмам, вызывающим заболевания у других видов.** Он определяе
факторами неспецифической резистентности организма, которые пе
даются по наследству. Примером естественного (видового) иммунит
является невосприимчивость человека к чуме собак, рогатого скота
другим заболеваниям животных, которые в свою очередь нечувст
тельны к возбудителям гонореи, менингита, кори и ряду друг
патогенных для человека микроорганизмов.

Естественный иммунитет представляет собой наиболее совершен
ную и прочную форму невосприимчивости. Однако он не являет
абсолютным. Еще Пастер показал, что у кур, обладающих ест
ственным иммунитетом к сибирской язве, можно вызвать данн
заболевание путем понижения температуры ее тела. Лягуш
обладающая видовым иммунитетом к столбнячному токсину, стан
вится к нему чувствительной после повышения температуры тела.

По отношению к сапрофитным микроорганизмам естественны
иммунитет также не является абсолютным, поскольку резкое ослабл
ние факторов неспецифической резистентности в экстремальных усл
виях делает человека чувствительным к ним.

Неспецифические механизмы естественного (видового) иммунитет
изучены еще недостаточно хорошо. Однако в исследованиях н
животных показано влияние генотипа на видовую невосприимчивость
определенным инфекционным заболеваниям. Так, например, уста
новлено, что генетически чистая линия мышей (PP_{zi}) обладает 100%
резистентностью к возбудителю желтой лихорадки, в то время к
линия мышей с другим генотипом в 100% случаев восприимчива к том
же вирусу. Это различие определяется аллельной парой генов. Значени
генетических факторов в естественном иммунитете убедительно
иллюстрируется рядом наблюдений. Так, у жителей некоторых районо
Африки, в которых широко распространена малярия, обнаруже
особый ген, контролирующий синтез аномального гемоглобина (Hbs)
образование серповидных эритроцитов. У гомозиготных особей (лица
двойным набором этого гена) развивается тяжелая серповидноклет
точная анемия, и они обычно умирают в раннем детстве. Лица
гетерозиготные по этому гену, не страдают данным заболеванием
невосприимчивы к малярии.

Таким образом, естественный иммунитет к малярии и, возможно,
другим заболеваниям определяется генетически контролируемым ме
ханизмом, тормозящим размножение инфекционных агентов в тканях
Это свидетельствует о том, что естественный иммунитет являет

одним из генетически детерминированных признаков организма человека.

Приобретенным иммунитетом называют такую невосприимчивость организма человека или животных к инфекционным агентам, которая формируется в процессе его индивидуального развития и характеризуется строгой специфичностью. Так, человек, переболевший дифтерией, бруцеллезом и некоторыми другими инфекционными заболеваниями, как правило, приобретает к ним невосприимчивость. Однако он сохраняет чувствительность к другим возбудителям инфекционных болезней.

Иммунитет, приобретенный в результате перенесенного инфекционного заболевания, называется п о с т и н ф е к ц и о н н ы м. В том случае, если человек приобретает иммунитет после введения в его организм вакцин, его называют искусственно приобретенным, или п о с т в а к ц и н а л ь н ы м. Постинфекционный иммунитет сохраняется длительное время, иногда в течение всей жизни индивидуума, например иммунитет после перенесения кори, дифтерии, брюшного или сыпного тифа и других заболеваний.

Приобретенный иммунитет может быть активным и пассивным. Активно приобретенный иммунитет образуется после перенесения того или другого инфекционного заболевания или искусственного введения в организм какого-либо антигена. При этом происходит активная перестройка организма, в результате которой синтезируются специфические антитела, способные губительно действовать на микробы или нейтрализовать их токсины. Сыворотка крови перенесшего дифтерию обезвреживает токсин бактерий дифтерии, а сыворотка крови брюшнотифозного больного способна лизировать возбудителя этой болезни. При активно приобретенном иммунитете изменяется клеточная реактивность организма, в частности усиливается деятельность фагоцитов.

Пассивный иммунитет формируется в результате введения в организм готовых антител, взятых у другого иммунного организма. Так, если у переболевшего корью человека взять сыворотку крови и ввести ее здоровому ребенку, то последний становится невосприимчивым к данному заболеванию, а если и переболевает, то в легкой форме. Сыворотка крови животных, иммунизированных токсином бактерий дифтерии, может предупредить заболевание дифтерией у человека. Пассивный иммунитет передается плоду через плаценту с кровью матери (плацентарный иммунитет) или ребенку с ее молоком. Пассивно приобретенный иммунитет в отличие от активного возникает очень быстро, но сохраняется непродолжительное время, в среднем 15—20 дней, пока в организме присутствуют введенные антитела.

Приобретенный иммунитет может быть направлен против различных микроорганизмов, принадлежащих к определенным видам и даже вариантам (сероварам) бактерий, спирохет, риккетсий, хламидий, вирусов, патогенных грибов и простейших. В этих случаях его называют антимикробным. В других случаях, когда защитное действие иммунитета направлено на обезвреживание бактериальных токсинов (клостридий анаэробной инфекции, столбняка, ботулизма, бактерий дифтерии и др.), его называют антитоксическим.

После перенесенного заболевания организм, как правило, ос
бождается от возбудителя болезни, сохраняя при этом состоя
иммунитета, который определяют как стерильный. При некотор
инфекционных болезнях состояние и продолжительность иммунит
связаны с присутствием в организме возбудителя. Такой иммуни
называют нестерильным, или инфекционным. Он сохраняется в орг
низме только в течение того времени, пока в нем находится возбудит
соответствующего заболевания, например туберкулеза, сифилиса
некоторых других. Рассмотренные виды иммунитета можно предст
вить схематически (схема 4).

Схема 4. Виды иммунитета



Наряду с общим иммунитетом, в формировании которо
участвуют центральные и периферические органы иммунной систем
организма, различают местный иммунитет. Еще в начале нашег
столетия А. М. Безредка предположил, что для создания местног
иммунитета отдельных органов достаточно обеспечить невосприимчи
вость чувствительной ткани, например кожи для бацилл сибирской
язвы, слизистой оболочки кишечного тракта для энтеробактерий.
Таким образом был бы создан барьер на пути проникновения
инфекционных агентов в организм.

В настоящее время установлена неразрывная связь между общим и
местным иммунитетом. Однако значение местных специфических и
неспецифических факторов в невосприимчивости отдельных органов и
тканей к возбудителям инфекционных заболеваний не подлежит
сомнению. Об этом свидетельствуют иммуноглобулины класса А (IgA)
и среди них секреторные антитела (S IgA), которые содержатся в
секрете слизистой оболочки респираторного и кишечного тракта,
молозиве и других жидкостях в значительно большем количестве, чем в
крови. Они синтезируются плазматическими клетками, содержащимися
в субэпителиальных тканях соответствующих органов. Секреторные
антитела играют существенную роль при инфекциях, для которых
поверхность слизистых оболочек является одновременно входными
воротами и местом локализации возбудителя (например, при гриппе и

ряде других респираторных и кишечных инфекций, вызванных вирусами и бактериями).

Рассмотренные виды иммунитета в известной мере являются автономными по своему происхождению. Однако они едины по своей биологической сущности, заключающейся в поддержании постоянства внутренней среды организма. Различия между естественным и приобретенным иммунитетом сводятся главным образом лишь к специфической направленности последнего, обеспечивающего защиту только против строго определенных инфекционных агентов.

МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Защитная функция кожи и слизистых оболочек

Для большинства микроорганизмов, в том числе и патогенных, нормальная неповрежденная кожа и слизистые оболочки разных органов являются барьером, препятствующим проникновению микробов внутрь организма. Отторжение верхних слоев эпидермиса, секреты сальных и потовых желез способствуют их удалению с поверхности кожи и слизистых оболочек. Однако кожа представляет собой не только механический барьер, так как она обладает бактерицидными свойствами, связанными с действием молочной и жирных кислот, различных ферментов, выделяемых потовыми и сальными железами. Поэтому различные микроорганизмы, не являющиеся ее постоянными обитателями, не могут в течение продолжительного времени сохраняться на коже и быстро исчезают.

Более выраженными защитными функциями обладают конъюнктива глаза, слизистые оболочки носоглотки, дыхательного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Слезы и жидкости, выделяемые слизистыми, слюнными и пищеварительными железами, не только смывают микроб с поверхности слизистой оболочки, но и оказывают бактерицидное действие, обусловленное содержащимся в них ферментом лизоцимом. Это фермент, открытый в 1909 г. П. К. Лащенковым в белке куриного яйца, был впоследствии изучен А. Флемингом в Англии, а затем З. В. Ермольевой. В настоящее время доказано, что лизоцим продуцируется моноцитами крови и тканевыми макрофагами. Он обладает способностью вызывать лизис многих сапрофитных бактерий, но оказывает менее выраженное литическое действие на такие патогенные бактерии, как стафилококки, стрептококки пневмонии, шигеллы, и не влияет на вирусы. Лизоцим является термостабильным кристаллическим белком типа муколитического фермента с молекулярной массой от 13 000 до 25 000. Он содержится в тканях животных и растений, у человека — в слезах, слюне, перитонеальной жидкости, плазме и сыворотке крови, в лейкоцитах, материнском молоке и других жидкостях.

Механизм бактериолитического действия лизоцима состоит в гидролизе связей между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в полисахаридных цепях пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий, в результате чего изменяется ее проницаемость, сопровождающаяся диффузией клеточного содержимого в окружающую среду. Защитное действие лизоцима особенно отчетливо выражено в иммунитете конъюнктивы и роговицы, слизистой оболочки

полости рта, глотки и носа к инфицирующим агентам. Быстрое заживление ран в этих органах, имеющих контакт с большим количеством различных микробов, в том числе и патогенных, в известной степени объясняется наличием лизоцима.

Фагоцитоз

В тех случаях, когда микроорганизм преодолевает защитные барьеры кожи и слизистых оболочек и проникает в ткани, на месте его внедрения может развиться воспалительная реакция. Это одна из наиболее характерных реакций организма, возникающая под действием как микробов и их токсинов, так и различных химических и физических факторов (высокая и низкая температура и др.). Воспаление, как полагал еще И. И. Мечников, можно рассматривать как защитно-приспособительную реакцию, в которой основным механизмом, обусловливающим освобождение организма от микробов и других инородных агентов, является фагоцитоз.

Фагоцитоз представляет собой процесс активного поглощения специализированными клетками организма живых или убитых микробов, а также различных инородных частиц с последующим их перевариванием при помощи внутриклеточных ферментов. Данный процесс, как показал И. И. Мечников, широко распространен в природе. У низших одноклеточных и многоклеточных организмов, не обладающих функциями внеклеточного пищеварения (амебы, черви, моллюски), с помощью фагоцитоза осуществляется питание. У высших организмов по мере усложнения организации и дифференциации органов и тканей фагоцитоз приобретает преимущественно свойства защитной реакции, направленной на освобождение организма от чужеродных веществ, как поступающих извне, так и образующихся непосредственно в самом организме. С его помощью происходит уничтожение микроорганизмов, рассасывание кровоизлияний, захват и переваривание мышечных элементов матки при ее инволюции после родов, поглощение клеток при атрофии и т. д. Таким образом, фагоцитоз как защитная реакция представляет собой общую по своей сущности биологическую реакцию клеточных элементов, которая наблюдается как при физиологических, так и при патологических состояниях.

Виды фагоцитирующих клеток. Фагоцитарной активностью обладают различные клетки организма (лейкоциты крови, клетки нейроглии, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов). Наиболее выражена эта активность у клеток мезодермального происхождения высших организмов: подвижных полиморфноядерных, зернистых лейкоцитов крови (гранулоциты), моноцитов крови и тканевых макрофагов. Меньшей активностью обладают клетки костного мозга. Все одноядерные фагоцитирующие клетки вместе с их костномозговыми предшественниками — промоноцитами объединены в систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ).

Микрофаги циркулируют в крови не более 6—7 ч. В тканях, где главным образом проявляется их фагоцитарная функция, они сохраняют свою активность в течение 4—5 сут. Моноциты в отличие от гранулоцитов циркулируют в крови до 3 сут. При проникновении в ткани они сохраняют свою активность от одного до нескольких месяцев. Моноциты и макрофаги в нормальных условиях не делятся.

Они имеют лизосомы, в которых более 25 разных гидролитических ферментов и белков, обладающих антибактериальными свойствами.

Стадии фагоцитоза. В фагоцитарной реакции различают несколько стадий: 1) хемотаксис; 2) прилипание, или аттракцию; 3) захват, или эндоцитоз, фагоцитируемого объекта; 4) внутриклеточное переваривание с выведением остатков захваченных агентов из фагоцита или внутриклеточное размножение фагоцитированного микроба.

Хемотаксис проявляется в способности фагоцита к ориентированному передвижению в направлении чужеродного объекта. Так, при введении в брюшную полость белой мыши некоторых бактерий (стафилококка, холерного вибриона и др.) уже через несколько минут наблюдается скопление большого количества фагоцитирующих клеток, преимущественно нейтрофилов, поглощающих соответствующие бактерии. Хемотаксис объясняется физико-химическими закономерностями, в частности понижением поверхностного натяжения периферического участка фагоцита. При этом часть его цитоплазмы перемещается и образуются цитоплазматические выросты — псевдоподии. Однако не всегда хемотаксис можно объяснить понижением поверхностного натяжения. Об этом свидетельствует способность фагоцитов поглощать некоторые вещества (животный уголь, некоторые краски и др.), которые не изменяют поверхностного натяжения клеток.

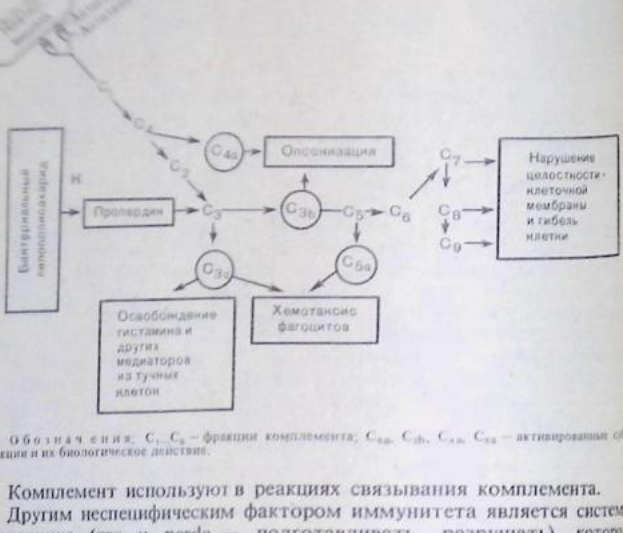
Прилипание (адгезия) фагоцитов к объекту фагоцитоза обеспечивается их рецепторами и изменениями поверхностного заряда. В составе мембран фагоцитов обнаружены рецепторы для C_3-фракции комплемента и для F_c-фрагмента иммуноглобулинов. Этим объясняется способность нормальной и иммунной сывороток усиливать (опсонизировать) адгезию и фагоцитоз бактерий.

Захват (эндоцитоз) микроорганизмов связан с образованием фагосомы и постепенным их поглощением. Данный процесс идет с потреблением энергии и активацией анаэробного гликолиза и других метаболических процессов.

Заключительной фазой фагоцитоза является ферментативное расщепление фагоцитированного объекта. Эта стадия начинается с образования фаголизосом (вторичные лизосомы) путем слияния лизосом с фагосомами, в которые поступают ферменты и бактерицидные белки (протамины, гистоны). Бактерицидное действие фагоцитов обусловлено как ферментами, так и изменением концентрации водородных ионов, накоплением продуктов метаболизма, например молочной кислоты, H_2O_2.

После внутриклеточного переваривания в макрофагах небольшие молекулы освобождаются из них, а непереваренные частицы и большие молекулы сохраняются во вторичных лизосомах.

Процесс, который заканчивается гибелью бактерий, называется завершенным фагоцитозом, однако некоторые фагоцитированные бактерии не погибают. Это гонококки, микобактерии туберкулеза, бруцеллы и др., которые не только сохраняют свою жизнеспособность, но и активно размножаются в лейкоцитах. Такой процесс носит название незавершенного фагоцитоза и заканчивается нарушением подвижности фагоцитов и их гибелью. Фагоцитоз многих вирусов характеризуется их поглощением макрофагами вместе с клетками, в которых они репродуцируются.



Обозначения: C_1–C_9 – фракции комплемента; C_{3b}, C_{4b}, $C_{4,2a}$, C_{5a} – активированные фракции и их биологическое действие.

Комплемент используют в реакциях связывания комплемента.

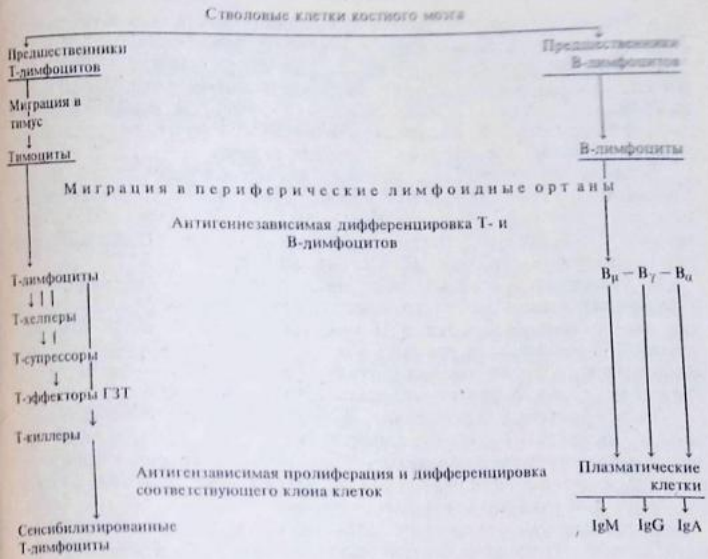
Другим неспецифическим фактором иммунитета является система пропердина (pro и perde — подготавливать, разрушать), которая состоит из нормальной сыворотки крови, способной активировать комплемент по альтернативному пути при соединении с полисахаридами или ЛПС.

Прочие бактерицидные вещества клеток крови. При изучении бактерицидных свойств крови было выяснено, что из лейкоцитов различными методами экстракции можно выделить вещества — лейкины, оказывающие бактерицидное действие. Экстраты из лейкоцитов в отличие от комплемента обладают термостабильностью: они выдерживают нагревание до температуры 56°С и разрушаются только при 75—80°С. В циркулирующей крови бактерицидные вещества лейкоцитов отсутствуют или обнаруживаются в очень небольших количествах. Л. А. Зильбер и др. из эритроцитов животных выделили антибактериальное вещество эритрин, которое задерживает рост дифтерийной палочки и некоторых других бактерий. Сыворотки крови животных содержат термостабильное бактерицидное вещество β-лизин, активное в отношении аэробных спорообразующих бактерий. Различия между бактерицидными веществами заключаются в их чувствительности к температуре и в действии на бактерии. Кроме этих субстанций, в крови и жидкостях организма обнаружены ингибиторы вирусов, которые препятствуют инфицированию ими клеток хозяина.

Таким образом, неспецифические факторы защиты, которые

являются первой линией обороны организма, способными оказывают сочетанное бактерицидное и антибиотическое действие на различные патогенные агенты в естественных условиях. Вместе с тем все рассмотренные факторы и механизмы неспецифической защиты играют определенную роль, иногда очень важную, в специфическом иммунитете, участвуя в реакциях только с определенными инфекционными агентами.

Схема 6. **Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов**



МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Иммунная система организма

Иммунная система является важнейшей системой, обеспечивающей специфическую защиту организма от разнообразных инфекционных агентов. У людей и животных она представлена лимфоидной тканью, выполняющей специализированные функции (рис. 40, см. на цвет. вкл.). Центральной клеткой иммунной системы является лимфоцит, который способен распознавать антиген и специфически реагировать на его присутствие в организме. Таким образом, организм реагирует на антигенное раздражение специфическим иммунным ответом.

Различают пять форм иммунного ответа: синтез антител, формирование иммунологической памяти, иммунологической толерантности, гиперчувствительности замедленного и немедленного типов. Лимфоциты обладают способностью «выбирать» определенную форму иммунного ответа на внедрение того или иного антигена. Этот выбор

обеспечивается сложными процессами, происходящими в лимфоид ткани: дифференцировкой клеток, несущих иммунологическую ф кцию, и их межклеточными кооперациями. Клетки, обеспечивающ иммунный ответ, называются иммунокомпетентными. К ним от сятся Т- и В-лимфоциты и макрофаги.

Дифференцировка и общая характеристика Т- и В-лимфоцитов

Общими предшественниками для возникновения всех лимфоид клеток служат стволовые клетки костного мозга (схема 6). Часть потомков, еще не несущая иммунологических функций, в течение р жизни индивидуума мигрирует через кровоток и заселяет централь лимфоидные органы (тимус, костный мозг). В дальнейшем о дифференцируются в иммунокомпетентные клетки под влияни микроокружения, характерного для этих органов.

В тимусе из потомков стволовых клеток костного мозга диф ренцируются тимоциты, интенсивное созревание и пролифера которых происходит под влиянием гормона тимозина. Затем о мигрируют в периферические лимфоидные органы (лимфатическ узлы, селезенка), где созревают в Т-лимфоциты.

Из стволовых клеток костного мозга наряду с предшественника Т-лимфоцитов образуются предшественники В-лимфоцитов, которы там же дифференцируются в В-лимфоциты. Эти клетки получ название В-лимфоцитов потому, что они образуются в бурсе (сум Фабрициуса), которая имеется у птиц и отсутствует у человека. Зате В-лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы и селезенку.

Таким образом, в периферических лимфоидных органах происход дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, которая не зависит о присутствия антигена в организме. Если антиген попадает в организм то он прежде всего диффузно распределяется в лимфатических узлах селезенке и фагоцитируется макрофагами.

Макрофаги играют двоякую роль при иммунном ответе: 1) он захватывают и частично переваривают антиген, представляя его н своей поверхностной мембране для распознавания лимфоцитами; 2) н контакт с антигеном отвечают синтезом и секрецией клеточны медиаторов (монокинов), регулирующих пролиферацию и функцию Т- и В-лимфоцитов.

Антигензависимая пролиферация Т- и В-клеток начинается в периферических лимфоидных органах с превращения Т-лимфоцитов в сенсибилизированные (эффекторные) лимфоциты, а В-лимфоцитов – в клоны плазматических клеток, продуцирующих соответственно IgM, IgG и IgA. Как эффекторные лимфоциты, так и плазматические клетки постоянно обновляются за счет клеток, мигрирующих из костного мозга, тимуса, а также из одного периферического органа в другой. Так происходит рециркуляция лимфоцитов, т. е. их повторное прохождение через лимфатические узлы, селезенку с возвращением в кровоток через лимфатические сосуды и общий грудной проток. Данный процесс имеет принципиальное значение для осуществления лимфоидной тканью иммунологических функций. В процессе рециркуляции Т- и В-клетки «находят» антигены, попавшие в организм, и, будучи стимулиро-

ванными ими, строго упорядоченно расселяются по органам лимфоидной системы. Т-клетки оседают в тимусзависимых областях (между вторичными фолликулами коркового слоя лимфатических узлов и гомологичных областях селезенки), а В-клетки — в тимуснезависимых областях. Антигены, попавшие в лимфоидную ткань, накапливаются на мембране дендритных ретикулярных клеток, которые локализуются на границе тимусзависимых и тимуснезависимых областей. Это делает антигены легкодоступными для Т- и В-лимфоцитов.

По своей морфологии Т- и В-клетки являются типичными лимфоцитами. Они снабжены специфическими рецепторами, основная функция которых состоит в распознавании и фиксации соответствующих антигенов. Такими рецепторами на поверхности В-клеток являются иммуноглобулины. Природа рецепторов Т-лимфоцитов полностью не установлена.

После взаимодействия антигена с рецепторами Т-лимфоцитов происходят активация, клональная пролиферация и дифференцировка последних, после чего они начинают выполнять разнообразные функции. Одни из них — Т-хелперы (help — помогать), или «помощники», участвуют в активации В-лимфоцитов наряду с макрофагами и ретикулярными клетками стромы, обеспечивающими их микроокружение. В результате такой межклеточной кооперации чувствительность В-лимфоцитов к активирующему действию антигена увеличивается. Противоположное действие оказывают Т-супрессоры (suppress — подавлять), подавляющие пролиферацию В-лимфоцитов и образование антител (иммуногенез). Тем самым Т-супрессоры принимают непосредственное участие в формировании иммунологической толерантности, которая характеризуется неспособностью соответствующего клона плазматических клеток синтезировать антитела в ответ на введение определенного антигена. Среди сенсибилизированных Т-лимфоцитов различают также эффекторы ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа) и Т-киллеры (kill — убивать). Первые участвуют в формировании ГЗТ, а вторые, обладая цитотоксическими свойствами, разрушают генетически чужеродные для данного организма клетки в реакциях клеточного иммунитета. Кроме того, Т-лимфоциты вырабатывают биологически активные вещества — лимфокины, посредством которых осуществляется взаимодействие между Т- и В-клетками, а также происходит активация макрофагов и других клеток, участвующих в эффекторных иммунологических реакциях. В целом кооперация Т- и В-лимфоцитов, которая происходит при участии макрофагов, является одним из важнейших механизмов регуляции иммунного ответа организма на введение антигена.

Иммунологическая память

В ходе иммунного ответа осуществляется формирование иммунологической памяти. При этом часть Т- и В-лимфоцитов после взаимодействия с антигеном сенсибилизируется, но не подвергается конечной дифференцировке. Далее сенсибилизированные клетки в течение длительного времени могут сохраняться в лимфоидной ткани, храня память о специфичности контактировавшего с ними антигена.

После повторной встречи с тем же антигеном, даже если она произойдет через многие годы, они обеспечивают вторичный иммунный ответ, который характеризуется интенсивным синтезом антител плазматическими клетками лимфоидной системы организма.

Таким образом, любые формы иммунного ответа организма, которые будут рассмотрены далее, сопряжены со взаимодействием Т- и В-лимфоцитов с антигеном.

АНТИГЕНЫ

Антигенами (anti — против, genos — род) называются генетически чужеродные для организма органические вещества (белки, нуклеопротеиды, полисахариды и др.), на введение которых организм отвечает образованием антител или другой формой иммунного ответа.

Общая характеристика

Антигенными свойствами обладают микробы и их токсины, клетки животного и растительного происхождения, белки, комплексные соединения белков с липидами, полисахаридами, нуклеиновыми кислотами. Антигенами являются не только инфекционные агенты, но и чужеродные для данного организма вещества, например яичный белок, сыворотка крови и т. д. Процессы, возникающие и развивающиеся в организме при введении любых антигенов, протекают сходно, являясь сложной биологической реакцией, направленной на восстановление гомеостаза организма, нарушенного проникновением чужеродного агента.

Антигены обладают двумя основными свойствами: 1) иммуногенностью, т. е. способностью индуцировать образование и накопление антител и иммунных лимфоцитов; 2) способны вступать с антителами в специфическое взаимодействие, проявляющееся в виде иммунологических реакций (нейтрализации, агглютинации, лизиса, связывания комплемента и др.). Антигены, обладающие обоими признаками, называются полноценными. Другим антигенам присуще только одно из этих свойств — способность реагировать с ранее синтезированными антителами. Такие антигены называются гаптенами. Они могут приобретать свойства полноценных антигенов только в том случае, если вводятся в организм в комплексе с белком. Например, при иммунизации животного липидами антитела не образуются, но при введении смеси липида с белком появляются антитела к обоим компонентам. Такой белок был назван шлеппером (schlepper — тягач, буксир).

Основными условиями, определяющими антигенные свойства различных веществ, являются их гетерогенность (чужеродность), макромолекулярность, коллоидное состояние и растворимость.

Гетерогенность антигена для данного вида животного наиболее выражена при иммунизации его белками другого вида, далеко отстоящего от него на эволюционной лестнице. Исключение составляют белки со специализированными функциями: ферменты, гормоны, гемоглобин, которые не вызывают выраженного иммунного ответа даже у организма другого вида. Гомологические белки не являются антигенами для собственного организма, защитные механизмы которо-

го не распознают в них генетически чужеродного агента, но могут приобрести иммуногенные свойства при изменении своей структуры.

Молекула антигена должна быть достаточной величины и сложности строения. Ее молекулярная масса не менее 10 000. Слабые антигенные свойства таких белков, как желатин и протамины, объясняются их простым строением и сравнительно небольшой величиной молекулы. Однако из этого правила имеются исключения. Так, например, гормон поджелудочной железы, молекулярная масса которого 3800, обладает антигенными свойствами, а декстрин с молекулярной массой 100 000 не вызывает образования антител.

Антигенными свойствами обладают только вещества, находящиеся в коллоидных растворах. При денатурации антигены утрачивают свои свойства, например белки, необратимо коагулированные нагреванием или путем обработки крепкими растворами кислот, щелочей и других соединений, продукты их гидролитического расщепления, в том числе и аминокислоты.

Антигенные свойства белков, полисахаридов, липидов и нуклеиновых кислот. Полноценными антигенами являются преимущественно белки и некоторые полисахариды бактерий. Степень антигенной активности белков неодинакова. Одни белки, например сывороточные глобулины, белки бактерий и некоторых растений, обладают выраженными антигенными свойствами, другие — желатин, гемоглобин — являются слабыми антигенами. Различная активность антигенов в известной степени объясняется особенностями структуры и, в частности, наличием в их составе ароматических аминокислот. Желатин, обладающий слабыми антигенными свойствами, не содержит тирозина и триптофана. Однако не всегда ароматические аминокислоты придают антигенность тому или другому белку. Некоторые белки, содержащие ароматические аминокислоты, но лишенные лизина, глицина и триптофана, также обладают слабыми антигенными свойствами. Микробные полисахариды обладают свойствами гаптенов. В редких случаях они являются полноценными антигенами, например полисахариды пневмококков.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и липиды также являются гаптенами. Нуклеиновые кислоты проявляют антигенное действие не в чистом виде, а в комплексе с протеинами, т. е. в виде нуклеопротеидов.

Антигены, состоящие из белка и гаптена, называются комплексными антигенами. Эти антигены широко распространены в природе. К ним относятся белки сыворотки крови, антигены микроорганизмов, растений и т. д. Специфичность комплексных антигенов чаще всего определяется гаптенами. Белок комплексного антигена играет роль активатора гаптена.

Специфичность антигенов. Антигенная специфичность, проявляющаяся в реакциях антиген — антитело, представляет собой уникальное биологическое явление. Оно лежит в основе иммунологических методов, дифференцировки антигенов, диагностики, специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Специфичность антигенов и взаимодействие с антителами определяются особенностями их структуры. Она наиболее детально изучена в исследованиях с искусственными химическими комплексными антигенами, не встречающимися в есте-

ственных условиях. Специфичность антигенов можно изменить введении в его молекулу различных химических радикалов. иммунизации животных белками, содержащими йод, образую антитела, которые дают специфическую реакцию с любыми йод ванными белками, но не реагируют с нативным белком и с белка обработанными другими химическими веществами. Таким образ введение в белок йода снимает его видовую специфичность и приводи появлению новой групповой специфичности, обусловленной химическ радикалом (йодом), а не белком. Другой вид изменения специфичнос наблюдается при введении в молекулу белка диазобензола. П иммунизации животных комплексным антигеном с диазобензол образуются антитела, специфичные в отношении как комплексно антигена, так и видового белка. В данном случае сохраняется видов специфичность и возникает новая структурная специфичность. О обусловлена особенностями строения химической группы и ее реакци белком.

Специфичность антигенов определяется также взаимным распол жением (пара-мета-ортоположением) химических групп в бензольно ядре, т. е. его пространственной конфигурацией. Например, таки комплексные антигены, как азопротеины с тремя изомерами виннока менной кислоты, отличающимися друг от друга пространственны расположением Н- и ОН-групп, будут реагировать только с гомоло гичной каждому из них антисывороткой.

Изучение комплексных, искусственно полученных антигенов дало возможность более детально выяснить структуру и природу специ фичности антигенов. Все природные антигены, так же как и искус ственные, состоят из двух компонентов. Один из них, представленный высокомолекулярным коллоидным веществом (белком), определяет его антигенные свойства. Другой компонент состоит из аминокислотных остатков, полисахаридов или липидов, расположенных на поверхности белка. Он определяет специфичность антигена и называется детерми нантной группой. Таким образом, в качестве детерминантной группы функционирует не вся молекула антигена, а только ее сравнительно небольшая часть, которая непосредственно реагирует с антигеном.

Для объяснения природы специфичности антигенных детерминант был предложен ряд гипотез. Наиболее достоверная из них — гипотеза Дж. Маррека, согласно которой специфичность природных белковых антигенов определяется своеобразной мозаикой аминокислотных остатков, расположенных на глобулярной поверхности белка. Несколько таких остатков образуют детерминантную группу антигена. На поверхности молекулы антигена обычно располагается несколько детерминантных групп, обладающих одинаковой или близкой специфичностью, что обусловливает поливалентность антигена. Детерминантная группа может быть отделена от белкового носителя, и тогда она не вызывает образования антител, но обладает способностью реагировать с ними. Другими словами, детерминантная группа антигена может функционировать как гаптен. Изучение специфичности антигенов и природы детерминантных групп имеет важное теоретическое и практическое значение. Изменяя детерминантную группу антигена, можно искусственно изменить его специфичность, т. е. конструировать антигены с новой иммунохимической специфичностью.

Антигены микроорганизмов

Каждый микроорганизм, как бы примитивно он ни был устроен, содержит несколько антигенов. Чем сложнее его структура, тем больше антигенов можно обнаружить в его составе.

У различных микроорганизмов, принадлежащих к одним и тем же систематическим категориям, различают группоспецифические, видоспецифические и типоспецифические (вариантные) антигены. Первые встречаются у разных видов одного и того же рода или семейства, вторые — у различных представителей одного вида, третьи — у разных вариантов в пределах одного и того же вида. Последние подразделяют на серологические варианты, или серовары. Среди бактериальных антигенов различают Н, О, К и др.

Жгутиковые Н-антигены. Как видно из названия, эти антигены входят в состав бактериальных жгутиков. Э. Вейль и А. Феликс при изучении антигенных свойств подвижных и неподвижных штаммов протея наблюдали, что первые дают на плотной среде сплошной рост, напоминающий налет, который появляется, если дышать на холодное стекло. Такие штаммы они назвали Н-штаммами (hauch — дыхание). Штаммы протея, лишенные жгутиков, которые росли на питательном агаре в виде отдельных колоний, были названы О-штаммами (ohne hauch — без дыхания).

Н-антиген представляет собой белок флагеллин. Он разрушается при нагревании, а после обработки фенолом сохраняет свои антигенные свойства.

Соматический О-антиген. Ранее полагали, что О-антиген заключен в содержимом клетки, ее соме, и поэтому назвали его соматическим антигеном. Впоследствии оказалось, что этот антиген связан с бактериальной клеточной стенкой.

О-антиген грамотрицательных бактерий связан с липополисахаридным слоем (ЛПС) клеточной стенки. Антигенной детерминантой этого сложного комплексного антигена являются концевые повторяющиеся звенья полисахаридной цепи, присоединенные к ее основной части. Состав сахаров в детерминантных звеньях, так же как и число звеньев у разных бактерий, неодинаков. Чаще всего в них содержатся гексозы (галактоза, глюкоза, рамноза и др.), аминосахар (N-ацетилглюкозамин). О-антиген термостабилен. Он сохраняется при кипячении в течение 1—2 ч, не разрушается после обработки формалином и спиртом. При иммунизации животных живыми культурами, имеющими жгутики, образуются антитела к О- и Н-антигенам, а при иммунизации кипяченой культурой образуются антитела только к О-антигену.

К-антигены (капсульные). Эти антигены хорошо изучены у эшерихий и сальмонелл. Они, так же как О-антигены, тесно связаны с ЛПС клеточной стенки и капсулой, но в отличие от О-антигена содержат главным образом кислые полисахариды: глюкуроновую, галактуроновую и другие уроновые кислоты. По чувствительности к температуре К-антигены подразделяют на А-, В- и L-антигены. Наиболее термостабильными являются А-антигены, выдерживающие кипячение более 2 ч. L-антигены разрушаются при нагревании до 60°С, а В-антигены выдерживают нагревание при температуре 60°С в течение часа.

К-антигены располагаются более поверхностно, чем О-антигены, и часто маскируют последние. Поэтому для выявления О-антигенов необходимо предварительно разрушить К-антигены, что достигается кипячением культур. К капсульным антигенам относится так называемый Vi-антиген. Он обнаружен у брюшнотифозных и некоторых других энтеробактерий, обладающих высокой вирулентностью, в связи с чем данный антиген получил название антигена вирулентности.

Капсульные антигены полисахаридной природы выявлены у пневмококков, клебсиелл и других бактерий, образующих выраженную капсулу. В отличие от группоспецифических антигенов они часто характеризуют антигенные особенности определенных штаммов (вариантов) данного вида, которые на этом основании подразделяются на серовары. У сибиреязвенных бацилл капсульный антиген состоит из полипептидов.

Антигенные свойства бактериальных токсинов. Токсины бактерий обладают полноценными антигенными свойствами в том случае, если они являются растворимыми соединениями белковой природы. Свойства этих токсинов были рассмотрены выше.

Риккетсии, хламидии, микоплазмы также содержат антигены, связанные главным образом с их поверхностными структурами.

Протективный антиген. Данный антиген обнаружен в экссудате ткани, пораженной сибиреязвенной инфекцией. Он обладает сильно выраженными иммуногенными свойствами, обеспечивающими иммунитет к соответствующему инфекционному агенту. Протективный антиген образуют некоторые микроорганизмы, если они попадают в организм своего хозяина. Однако он не является их постоянной составной частью.

Антигены вирусов. В каждом вирионе любого вируса содержатся различные антигены. Одни из них являются вирусспецифическими. В состав других антигенов входят компоненты клетки хозяина (липиды, углеводы), которые включаются в его внешнюю оболочку. Антигены простых вирионов связаны с их нуклеокапсидами. По своему химическому составу они принадлежат к рибонуклеопротеидам или дезоксирибонуклеопротеидам, которые являются растворимыми соединениями и поэтому обозначаются как S-антигены (solutio — раствор). У сложноорганизованных вирионов одни антигенные компоненты связаны с нуклеокапсидами, другие — с гликопротеидами внешней оболочки. Многие простые и сложные вирионы содержат особый антиген — гемагглютинин. Иммунологическая специфичность гемагглютинина у разных вирусов неодинакова. Данный антиген выявляется в реакции гемагглютинации или ее разновидности — реакции гемадсорбции.

Реакция гемагглютинации основана на способности вирусного гемагглютинина вызывать агглютинацию эритроцитов различных видов животных (птицы, млекопитающие) и человека. При этом одни вирусы лучше агглютинируют эритроциты человека или морской свинки, другие — эритроциты кур, гусей и т. д. Реакция гемагглютинации проходит в две стадии. Первая заключается в адсорбции вирионов на эритроците в результате взаимодействия их гликопротеидных рецепторов. Вторая стадия характеризуется агглютинацией эритроцитов, нагруженных вирусами, которая хорошо видна невооруженным глазом.

Для некоторых вирусов (вирус гриппа и др.) характерна спонтанная диссоциация смеси, которая приводит к освобождению вируса (элюция). Это происходит в результате гидролиза рецепторного мукоида эритроцита и освобождения вируса за счет содержащегося в его внешней оболочке фермента нейраминидазы. Прогревание вируса при температуре 56 °С не влияет на адсорбцию, но лишает его способности элюироваться с поверхности эритроцита вследствие разрушения нейраминидазы. Наличие гемагглютинина способствует выявлению вирусов в культуре клеток при нанесении на ее поверхность взвеси эритроцитов. Адсорбция эритроцитов на клеточной культуре, пораженной вирусами, получила название реакции гемадсорбции. Обе реакции не являются иммунологическими, поскольку происходят без участия антител, а отражают лишь свойства вирусного гемагглютинина. Другая особенность гемагглютинина проявляется в антигенной функции — способности вызывать образование антител — антигемагглютининов и вступать с ними в реакцию торможения гемагглютинации (РТГА), которая рассмотрена далее.

Вирусные антигены могут быть группоспецифическими, если они обнаруживаются у разных видов одного и того же рода или семейства, и типоспецифическими, присущими отдельным штаммам одного и того же вида. Эти различия учитываются при идентификации вирусов. Наряду с перечисленными антигенами в составе вирусных частиц могут быть антигены клетки хозяина. Так, например, вирионы вируса гриппа, выращенные на аллантоисной оболочке куриного эмбриона, реагируют с антисывороткой, полученной к аллантоисной жидкости. Эти же вирусы, взятые из легких инфицированных мышей, реагируют с антисывороткой к легким данных животных и не реагируют с антисывороткой к аллантоисной жидкости.

Гетерогенные антигены (гетероантигены). Общие антигены, обнаруженные у представителей различных видов микробов, животных и растений, называют гетерогенными. Например, гетерогенный антиген Форсмана содержится в органах морской свинки, в эритроцитах барана и у сальмонелл.

Гетерогенные антигены состоят из белков, липидов и углеводов. Последние два компонента обусловливают их специфичность. Гетерогенные антигены отличаются друг от друга по своему химическому составу.

Существование общих гетероантигенов у животных и паразитирующих в их организме микробов можно рассматривать как следствие антигенной мимикрии паразита (mimicry — подражательный), т. е. возможности разных патогенных микробов маскироваться в организме за счет общих антигенов. В результате подобной маскировки организм недостаточно активно отвечает синтезом антител на инфекцию данными патогенными агентами, вследствие чего он остается перед ними незащищенным. Общие перекрестно реагирующие антигены (ПРА) обнаружены у ряда микроорганизмов и в тканях человека. К ним относится антиген стенки кишки людей, больных язвенным колитом, и общий антиген энтеробактерий. В эритроцитах человека группы А и во многих бактериях (эшерихии, сальмонеллы, стафилококки, стрептококки и др.) также содержатся общие антигенные компоненты. Как уже было указано, внешняя оболочка вирионов образуется из полисахари-

дов и липидов клетки хозяина. Поэтому нет ничего удивительного том, что они содержат антигены, общие с тканевыми антигенам людей и животных. Для паразита ПРА играют защитную роль, д организма хозяина они могут стать пусковым механизмом аут иммунного заболевания. Так, например, в крови больных ревматизмо обнаруживаются антитела к ПРА стрептококка и миокарда.

Антигены организма человека и животных

Органы, ткани и клетки организма человека и животных содержат большое количество различных антигенов. В белке куриного яйца найдено пять антигенов, в сыворотке крови лошади и молоке — три, а в сыворотке крови человека — около 16 антигенов.

Белковые антигены животных характеризуются выраженной видовой специфичностью, которая столь высока, что позволяет обнаружить их различие у видов, близких друг к другу по своему происхождению. По антигенным свойствам альбумины куриного и утиного белка различны между собой, хотя на основании химических исследований их не представляется возможным отличить. Долгое время считали, что белки хрусталика глаза разных видов млекопитающих в антигенном отношении одинаковы. Только с помощью иммунологической реакции удалось доказать свойственную им видовую специфичность. На основании данных о видовой специфичности антигенов можно судить о родстве различных видов животных и растений.

Белковые антигены животных тканей и клеток обладают также органной и тканевой специфичностью. При иммунизации животных этими антигенами в сыворотке крови накапливается большее количество антител по отношению к белкам исходной ткани или органа, чем к белку другой ткани того же животного. При иммунизации животных белками печени и почек получают антисыворотки, реагирующие в большем разведении с этими же антигенами, чем с белками других органов и тканей (костного мозга, лейкоцитов). Антигены с органной или тканевой специфичностью сохраняют и видовую специфичность. Это позволяет по набору тканеспецифических антигенов отличить клетки одной ткани от клеток другой, а также выявить те изменения, которые претерпевают клетки по мере дифференцировки даже в пределах одной клетки. Установлено изменение набора тканеспецифических антигенов в клетках некоторых опухолей и появление среди них антигенов, присущих нормальным клеткам в стадии эмбрионального развития. Это имеет важное значение для изучения механизмов клеточной дифференцировки и опухолевого роста.

Опухолевые антигены. Онкогенные вирусы, вызывающие трансформацию нормальных клеток в опухолевые, могут индуцировать в них образование специфических антигенов, отсутствующих как в составе нормальных клеток, так и в самих вирионах. Проводятся исследования по выявлению специфических опухолевых Т-антигенов (tumor — опухоль), что имеет практическое значение для разработки иммунологических методов ранней диагностики различных опухолей человека

Аутоантигены. Собственные антигены организма, которые, не проявляя своих антигенных свойств в норме, вызывают в определенных

условиях образование антител (аутоантител), называются аутоантигенами. В эмбриональном периоде формируется естественная толерантность организма к аутоантигенам, которая обычно сохраняется на протяжении всей жизни индивидуума. Утрата естественной толерантности к аутоантигенам может привести к развитию аутоиммунных заболеваний.

Изоантигены (isos — одинаковый). Это антигены, по которым отдельные индивидуумы или группы особей одного определенного вида различаются между собой. Еще в конце XIX века было показано, что эритроциты одного и того же вида животных характеризуются индивидуальными особенностями. Эти исследования послужили основой для последующего разделения людей по группам крови. В эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, а также в плазме крови людей открыто несколько десятков антигенов

Изоантигены, находящиеся в генетической связи, объединены в группу, получившую название систем АВ0, резус и др. В основе деления людей на группы по системе АВ0 лежит наличие или отсутствие в эритроцитах человека изоантигенов А и В, имеющих гликолипидную природу, вследствие чего их правильнее называть гаптенами. В сыворотке крови имеются анти-А- антитела (α) или анти-В-антитела (β). При этом в крови человека могут находиться только разноименные изоантигены и изоантитела, так как при наличии одноименных антигена и антитела произойдет агглютинация эритроцитов, что несовместимо с жизнью индивидуума.

На основании антигенной структуры эритроцитов всех людей подразделяют на 4 группы. К первой группе относятся люди, эритроциты которых не содержат антигенов А и В, а в их сыворотке имеются α- и β-антитела. У второй группы содержатся антиген А и соответственно антитело β, у третьей — антиген В и антитело α, а у четвертой — оба антигена А и В, но отсутствуют антитела α и β. В дальнейшем было установлено, что антиген А не является однородным. Он состоит из двух подгрупп — A_1 и A_2, а группа АВ содержит антигены A_1B и A_2B. Кроме того, выявлены антигены М, M_2, N и N_2, которые как и антигены А и В, встречаются у различных людей. У одних из них есть антиген М и нет антигена N, у других — наоборот, есть антиген N и нет антигена М, а в эритроцитах третьей группы содержатся оба антигена.

Особый интерес представляют антигены, открытые в 1940 г. К. Ландштейнером и Виннером. Авторы иммунизировали кроликов эритроцитами обезьян макака резус и получили сыворотки, которые агглютинировали эритроциты только некоторых особей обезьян.

Антиген, обусловливающий эту агглютинацию, был назван Rh (резус)-фактором. Rh-фактор является термолабильным липопротеидом, который имеет 6 разновидностей.

У человека Rh-антиген обнаруживается, помимо эритроцитов, в слюне, амниотической жидкости и желудочном соке. По наличию или отсутствию Rh-антигена людей разделяют на две группы — резус-положительных и резус-отрицательных. Установлено, что принадлежность данного индивидуума к той или другой группе детерминирована генетически и зависит от наличия или отсутствия гена D или Dd в одной из хромосом. Rh-положительные особи имеют генотип DD или Dd, Rh-отрицательные особи — генотип dd. Ген D контролирует образование в клетках поверхностных антигенных структур, обладающих высокой активностью. Эти клетки, попадая в организм Rh-отрицательного индивидуума, индуцируют синтез антител к Rh-фактору. Вследствие этого могут возникнуть тяжелые заболевания, например желтуха новорожденных, заканчивающиеся в ряде случаев смертью ребенка. Причина этого процесса в настоящее время изучена достаточно подробно. При беременности женщины, не имеющей Rh-фактора, от мужчины, имеющего Rh-фактор, клетки плода будут содержать D-ген и соответствующий ему Rh-фактор. Эти клетки через плаценту проникают в организм матери и вызывают образование анти-Rh-антител. К концу беременности образовавшиеся антитела попадают в кровь плода, вызывая лизис его эритроцитов, вследствие чего ребенок рождается с признаками гемолитической желтухи и даже возможен самопроизвольный аборт (мертворождение). Гемолити-

ческая желтуха может развиться также при переливании крови, если эритроциты дон содержат Rh-антиген.

В тканях человека и животных выявлены изоантитела гистосовместимости, и трансплантационные антигены. Это генетически контролируемые структуры, достаточ полно представленные на поверхности лейкоцитов периферической крови (особенно л фоидных клеток) и в связи с этим получившие название антигенов системы HLA (Hum leucocyte antigenes). Всего известно более 30 различных HLA-антигенов, из которых у ка дого человека имеется от 2 до 4 антигенов. В отношении антигенов системы HLA фе тип полностью соответствует генотипу. Синтез этих антигенов контролируется дву сцепленными Н-локусами, локализованными на одной паре хромосом. Подбор донор к реципиентам, например при пересадках почек, производится по антигенам систе HLA. Годными считаются доноры, у которых в наборе HLA-антигенов нет дополнительн антигенов по сравнению с набором реципиента. Кроме того, за последние годы показа связь HLA-типа индивидуума с характерной для него силой иммунного ответа на нек торые микробные антигены, а также с генетической предрасположенностью к некотор видам патологии: опухолям, вирусным инфекциям, аутоиммунным заболеваниям.

АНТИТЕЛА (ИММУНОГЛОБУЛИНЫ)

Еще в конце XIX века была обнаружена способность различных ан тигенов вызывать в организме образование специфических иммунны тел (антител). Последние накапливаются в сыворотке крови, а также в лимфе, экстрактах тканей и специфически реагируют с гомологичными антигенами. О наличии антител судят по способности иммунной сыворотки вызывать образование видимых агрегатов (агглютината, преципитата) либо по изменению свойств антигена в результате его лизиса или потери токсичности.

Природа антител. За последние десятилетия было установлено, что антитела представляют собой иммуноглобулины (Ig). По своему химическому составу они относятся к гликопротеидам, так как их молекула состоит из протеина и олигосахарида (гексозы, аминосахара, сиаловой кислоты). По электрофоретической подвижности иммуноглобулины относятся в основном к γ- и β- глобулиновым фракциям сыворотки крови. Иммунные глобулины подразделяют на пять классов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD, отличающихся друг от друга физическими, химическими и антигенными свойствами (табл. 6).

IgG составляют основное количество (около 80%) сывороточных иммуноглобулинов с молекулярной массой 150 000 и скоростью седиментации 7S. Они образуются на высоте первичного иммунного ответа и при повторном введении антигена. Характерной особенностью антител, принадлежащих к IgG, является их авидность (avidas — жадный), т. е. высокая скорость связывания с антигеном, особенно бактериальной или вирусной природы. IgG являются единственным классом антител, проникающих через плаценту в организм плода.

IgM первыми синтезируются в организме плода и первыми появляются в сыворотке крови после иммунизации людей большинством антигенов. Их молекулярная масса значительно превышает таковую других классов иммуноглобулинов. Это связано с тем, что IgM являются пентамерами, т. е. состоят из пяти субъединиц, каждая из которых имеет молекулярную массу, близкую к таковой IgG. К IgM принадлежит бóльшая часть нормальных антител.

IgA в отличие от иммуноглобулинов других классов обладают способностью проникать в различные секреты (молозиво, слюна, содержимое кишечника, бронхов и др.). В секретах IgA обычно содержатся в виде димеров. Поэтому молекулярная масса секреторных

Таблица 6. **Физико-химические свойства иммуноглобулинов**

Класс	Концентрация в крови в норме, мг%	Молекулярная масса	Константа седиментации	Содержание H- и L-цепей
IgG	800	150 000	7S	2H2L
IgM	100—120	900 000	19S	5H5L
IgA	200	170 000	7S	2H2L
IgAS		350 000	9—12S	4H4L
IgE	0,01—0,2	190 000	7,7—8,0S	2H2L
IgD	3,0—4,0	160 000	7S	2H2L

антител — SIgA — примерно в 2 раза больше, чем сывороточных IgA. В состав молекулы SIgA входит так называемый секреторный компонент, который отдельно секретируется лимфатическими клетками слизистой оболочки ротовой полости, кишечника, респираторных и мочевыделительных путей и присоединяется к иммуноглобулиновой части молекулы. Секреторные антитела имеют существенное значение при местном иммунитете.

IgE, или реагины, несут основную ответственность за аллергические реакции (гиперчувствительность немедленного типа), поскольку под действием комплекса антиген — IgE из тучных клеток освобождаются гистамин и другие фармакологически активные вещества. IgE играют важную роль в местном иммунитете. IgD — сравнительно мало изученный класс иммуноглобулинов.

Строение иммуноглобулинов. Молекулы иммуноглобулинов всех классов устроены одинаково, хотя наиболее простая мономерная структура характерна только для IgG (рис. 41). Молекула IgG состоит из двух пар неидентичных полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями, образующими подвижный шарнир примерно посередине молекулы. К шарнирной части молекулы или к Fc-фрагменту полипептидной цепи присоединена углеводная цепь, имеющая различную структуру. Каждая пара полипептидов в свою очередь состоит из одной L-легкой цепи (light — легкий) с молекулярной массой 22 000 и H-тяжелой (heavy — тяжелый) цепи с молекулярной массой 55 000 — 75 000. L-цепи одинаковы у иммуноглобулинов всех классов, в то время как каждый класс характеризуется своим типом H-цепей, отличающихся друг от друга по первичной структуре.

В состав одной молекулы IgG входят две одинаковые легкие и две одинаковые тяжелые цепи.

При гидролизе иммуноглобулина, вызванном протеолитическим ферментом папаином, L- и H-полипептидные цепи распадаются на фрагменты, обозначаемые Fab и Fac. Свободные концы каждого Fab фрагмента (NH_2- или N-концы) называются вариабельными участками. Они формируют активный центр антитела, специфичность которого определяется первичной структурой вариабельных участков полипептидных цепей.

Противоположные концы каждой цепи, которые входят в состав фрагмента (COOH- или C-концы), включающего $^1/_2$ легкой и $^3/_4$ тяжелой цепи, имеют одинаковую аминокислотную последовательность у антител разной специфичности. Они называются константными

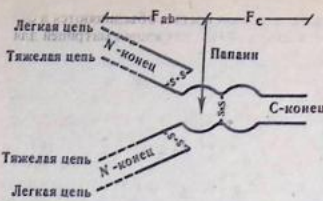


Рис. 41. Схема строения молекулы IgG. (Рисунок заимствован из БМЭ.)
Пунктиром обозначены вариабельные части цепей, являющиеся активными центрами антител, волнистой линией — шарнирная часть молекулы иммуноглобулина, стрелка указывает место действия папаина.

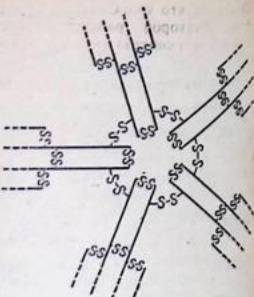


Рис. 42. Схема строения молекулы IgM. (Рисунок заимствован из БМЭ.)
Пять субъединиц соединены в области Fc-фрагмента дисульфидными связями.

участками и не принимают участия в образовании специфических активных центров. Их функция заключается в фиксации комплемента после образования комплекса антиген — антитело с его последующей активацией. Кроме того, F_c-фрагменты иммуноглобулинов служат для адсорбции антител на соответствующих F_c-рецепторах иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, фагоцитов и др.) и для прохождения антител через биологические мембраны. В области F_c-фрагментов антител локализуются детерминантные группы, определяющие видовую, групповую и индивидуальную антигенную специфичность данного иммуноглобулина.

Вариабельные участки одной легкой и одной тяжелой цепи образуют один активный центр антитела. Всего в молекуле IgG два активных центра, или две валентности. В отличие от IgG IgA представляет собой димер, который содержит 4 H-цепи и 4 L-цепи, поэтому он является четырехвалентным и реагирует с четырьмя антигенами. IgM имеет наиболее сложную структуру (рис. 42). Он состоит из 5 субъединиц, т. е. является пентамером. Казалось бы, IgM должен быть десятивалентным и реагировать с 10 молекулами антигена. Однако он реагирует только с 5 молекулами. Это объясняется тем, что одна половина валентностей IgM имеет в 100 раз меньшую константу сродства к антигенам, чем другая.

Наряду с описанными иммуноглобулинами при некоторых патологических состояниях (резус-конфликт, аутоиммунные заболевания и др.) образуются так называемые неполные антитела. Они отличаются от обычных бивалентных антител тем, что имеют только один активный центр, который взаимодействует с одной молекулой антигена.

Генетический контроль синтеза иммуноглобулинов. Синтез константного и вариабельного участков полипептидной цепи кодируется отдельными структурными генами: константного — С-геном и вариабельного — V-геном. Эти гены расположены в разных участках хромосом антителообразующих клеток. Таким образом, при синтезе одной молекулы иммуноглобулина транскрибируется по крайней мере 4 структурных гена, контролирующих синтез полипептидных цепей иммуноглобулинов: два гена для легких и два гена для тяжелых цепей.

Полагают, что V- и С- гены, функционирующие в данной клетке, объединяются в одну область, с которой транскрибируется общая молекула иРНК, служащая матрицей для рибосомального синтеза молекул иммуноглобулина.

Иммуноглобулины грудного молозива и молока

Секрет молочной железы содержит иммуноглобулины и связанные с ними антитела к различным антигенам. Длительное время этой функции молозива и материнского молока не придавали существенного значения, поскольку было установлено, что естественное вскармливание не оказывает влияния на уровень антител, циркулирующих в крови новорожденного.

Открытие секреторных иммуноглобулинов заставило пересмотреть существующую точку зрения на иммунологическую функцию материнского молока. Многочисленными иммунологическими и иммунохимическими исследованиями доказано, что во внешних секретах, омывающих поверхности слизистых оболочек пищеварительного, респираторного, мочеполового трактов, преобладающим иммуноглобулином является димерная форма (SIgA). Наиболее высокая концентрация секреторного IgA содержится в молозиве женщин — 16 мг/мл. Начиная со 2—3-го дня лактации, уровень SIgA неуклонно снижается. С 6-го дня он стабилизируется, и на протяжении последующих 8—9 мес лактации в молоке содержится 1 мг/мл SIgA. В первые дни естественного вскармливания в кишечник ребенка попадает в течение суток до 1000 мг данного иммуноглобулина. Далее, хотя его концентрация в секрете молочной железы отчетливо уменьшается, ежедневная доза SIgA в кишечнике практически не изменяется. Это объясняется увеличением кратности кормления материнским молоком и возрастанием объема его секреции молочной железой. При кормлении грудью 5—6 раз в сутки слизистая оболочка кишечника детей первых месяцев жизни непрерывно покрывается слоем SIgA. Помимо него, в женском молоке содержатся иммуноглобулины классов G, M и D, хотя их концентрация намного меньше, чем концентрация SIgA.

Секрет молочной железы женщин содержит антитела к различным антигенам: энтеробактериям, стрепто- и стафилококкам, бактериальным токсинам, а также к энтеровирусам, ротавирусам, первично размножающимся в кишечнике, вирусу гриппа и другим микроорганизмам.

Антитела молока и молозива, относящиеся к SIgA, обладают рядом свойств, способствующих их действию на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта. Во-первых, они соединяются с муциновым слоем, покрывающим эпителий, и тем самым предохраняют его от чужеродных антигенов. Во-вторых, для SIgA характерно антиадсорбционное действие, проявляющееся в агглютинации антигена в просвете кишки, блокировании его способности связываться со слизистой оболочкой и удалении из кишечника. В-третьих, для SIgA характерна более высокая агглютинирующая активность, чем для сывороточного IgA, что объясняется димерной структурой и, вероятно, большей авидностью антител этого класса иммуноглобулинов. Совокупность рассмотренных свойств антител SIgA свидетельствует об их способности связываться антигеном и предотвращать его болезнетворное действие. При этом антитела класса SIgA благодаря

своей высокой устойчивости к протеолитическим ферментам сохраня активность во всех отделах кишечного тракта.

Таким образом, наличие в женском молоке антител к энтеропат генным бактериям и вирусам ведет к формированию в кишечни ребенка местного пассивного иммунитета, имеющего первостепенн значение в невосприимчивости детей раннего возраста ко мног возбудителям кишечной инфекции.

ИММУНОГЕНЕЗ (АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ)

Фазы иммуногенеза. В иммуногенезе различают две фазы - индуктивную и продуктивную. Индуктивная протекает с мом та введения антигена до появления антителообразующих клеток. О продолжается не более 20 ч. В течение этого времени происход распознавание антигена иммунокомпетентными клетками, кооперац между Т- и В-лимфоцитами, а также начальные этапы дифференц ровки В-лимфоцитов в плазматические антителообразующие клет (плазмоциты). Они образуются из незрелых плазматических клеток - плазмобластов, которые делятся через каждые 6—9 ч.

Индуктивная фаза особенно чувствительна к изменени ям, которым лимфоидная ткань может подвергаться в результат патологических процессов, а также при воздействии облучения гипотермии, под влиянием кортизона и других факторов.

Продуктивная фаза иммуногенеза начинается чере сутки после введения антигена. В этой фазе происходят пролифераци плазматических клеток лимфоидных органов (селезенки, лимфатически узлов, лимфоидных скоплений слизистых оболочек), прохождение им завершающих этапов дифференцировки, синтез и секреция антител.

В продуктивной фазе происходит быстрое обновление антителообразующих клеток в лимфоидной ткани, начинается их постоянная смена и образование из плазмобластов зрелых плазматических клеток, неспособных к делению. В обычных условиях в лимфоидной ткани одновременно присутствует несколько клонов плазмоцитов, образующих разные антитела. Соотношение численности данных клеток в разных клонах непостоянно и регулируется антигенами, поступающими в лимфоидную ткань. Поступление антигена (иммунизация) в сотни раз увеличивает число плазматических клеток. При этом каждый антиген индуцирует размножение только определенного клона плазмоцитов, продуцирующих соответствующие антитела. Механизм такой избирательной индукции связан с наличием иммуноглобулиновых рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, которые реагируют только с гомологичным антигеном. Эти рецепторы образуются из секретируемых В-лимфоцитами иммуноглобулиновых молекул, встраивающихся в его мембрану.

По ультраструктуре плазматические клетки представляют собой как бы одноклеточные железы, приспособленные к интенсивному синтезу и секреции белков. Полипептидные цепи иммуноглобулина синтезируются в полисомах этих клеток и затем поступают в цистерны между мембранами ретикулума. Сборка молекул иммуноглобулинов из отдельных полипептидных цепей происходит внутри клеток, после чего полностью сформированные четырехцепочечные молекулы секретиру-

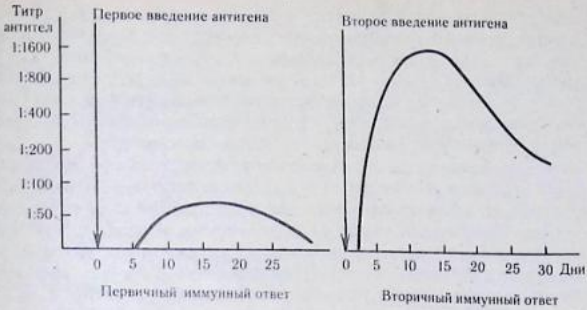


Рис. 43. Динамика накопления антител.

ются через наружную клеточную мембрану либо выделяются при разрушении плазматических клеток. За час плазмоцит синтезирует около 10^7 молекул иммуноглобулина. При этом одна плазматическая клетка образует одновременно иммуноглобулины только одной специфичности и одного класса, согласно принципу одна клетка — одно антитело.

Продуктивная фаза нечувствительна к воздействию факторов, угнетающих индуктивную фазу, что указывает на качественные различия между ними.

Количество антител и длительность сохранения их в организме могут значительно варьировать в зависимости от дозы, кратности и места введения антигена. При внутривенных инъекциях антигена антитела обнаруживаются раньше и в большем количестве, чем при внутрикожном и подкожном введении. После перенесенного заболевания антитела сохраняются более длительно, чем при искусственном введении антигена. У людей, переболевших корью, желтой лихорадкой и некоторыми другими инфекционными заболеваниями, антитела могут сохраняться на протяжении всей жизни.

Динамика образования антител может значительно изменяться под влиянием различных воздействий на организм. Одни факторы стимулируют продукцию антител, другие — угнетают. Если адсорбировать антиген на квасцах, гидроокиси алюминия, фосфате кальция, минеральном масле, то при введении такого антигена количество антител значительно возрастет, так как эти и другие адсорбенты задерживают всасывание антигена в организме и создают в нем депо антигена. Введение кортизона и АКТГ угнетает антителообразование. Значительное уменьшение количества антител наблюдается при недостаточном белковом питании и дефиците в пище витаминов, например А, В, К, фолиевой кислоты и др.

Иммунный ответ организма. Первичное или повторное введение антигена вызывает определенный по характеру и интенсивности проявления иммунный ответ со стороны организма — первичный или вторичный, (рис. 43).

Первичный иммунный ответ наблюдается при

первичном введении антигена в организм. Он характеризуется довольно медленным нарастанием количества антителопродуцирующих плазматических клеток, синтезом иммуноглобулинов и их поступлением в кровь. Максимальное количество антител в сыворотке крови отмечается к 7—8-му дню и сохраняется на данном уровне в течение 2 нед, затем начинает постепенно уменьшаться. Через 2—3 мес антитела обнаруживаются в очень небольшом количестве.

Вторичный иммунный ответ проявляется через 4—5 дней после повторного введения того же антигена. При этом количество антител не менее чем в 3 раза больше, чем при первичном ответе. Вторичный иммунный ответ можно наблюдать через многие месяцы и даже годы после первого введения антигена и формирования иммунологической памяти. Установленные закономерности легли в основу современных методов вакцинации людей, т. е. повторной вакцинации через определенное время.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Еще в конце XIX века было установлено, что все высшие позвоночные реагируют образованием антител на введение самых разнообразных антигенов и не продуцируют антител на многочисленные антигены собственного организма. В дальнейшем было показано, что это состояние иммунологической ареактивности не ограничивается собственными антигенами. В определенных условиях организм не продуцирует антител и на чужеродные антигены.

Состояние ареактивности организма человека или животных по отношению к определенному антигену, который в других организмах и условиях вызывает иммунный ответ, получило название иммунологической толерантности.

В начале 60-х годов П. Медовар и сотр. показали, что при введении какого-либо антигена эмбрионам у них появляется толерантность к данному антигену, которая сохраняется и во взрослом состоянии. Тем самым иммунная система организма как бы признает «своими» антигены, контактировавшие с ней в период эмбрионального развития. Это послужило основанием для предположения о том, что при формировании толерантности к собственным антигенам в период эмбрионального развития зародыша предшественники клеток, компетентных в отношении собственных антигенов, погибают или блокируются. Однако причины гибели или блокирования иммунокомпетентных клеток остаются неясными.

В настоящее время подтверждено, что иммунологическая толерантность возникает не только в результате контакта антигена с незрелыми иммунокомпетентными клетками, но и при введении антигена после искусственно вызванной иммунодепрессантами гипоплазии лимфоидной ткани, например при воздействии ионизирующей радиации. Искусственно воспроизводимая толерантность может сохраняться длительное время.

Толерантность, как и всякий иммунологический процесс, характеризуется специфичностью. Животные, толерантные к полисахаридному антигену или сывороточному альбумину человека, сохраняют способность продуцировать антитела к другим антигенам.

Иммунологическая толерантность к собственным антигенам не является абсолютно стабильным свойством организма. Она нарушается и может быть частично утрачена под влиянием различных патологических процессов, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний (красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), для которых характерна аутоагрессия против собственных антигенов. Например, при красной волчанке образуются антитела к ДНК и нуклеопротеидам клеток собственного организма. Иммунологическая толерантность может быть подавлена или даже полностью устранена искусственным путем, например при введении близкородственного антигена, к которому организм не был толерантным. Это состояние не удается устранить путем заместительного переноса клеток сингенных лимфатических узлов от нормальных животных.

Иммунологическая толерантность не обязательно связана с отсутствием иммунокомпетентных клеток, реагирующих на данный антиген. Это активное состояние, обусловленное нарушением нормальных соотношений между субпопуляциями Т-лимфоцитов с преобладанием Т-супрессоров, подавляющих пролиферацию В-лимфоцитов и образование плазмоцитов, продуцирующих антитела.

Дальнейшее изучение иммунологической толерантности имеет исключительно важное практическое значение для решения проблемы пересадки органов и тканей, для понимания механизмов иммунопатологических состояний.

ТЕОРИИ ИММУНОГЕНЕЗА

Многие проблемы, связанные со структурой антител, механизмом биосинтеза и клеточными основами их образования, которые в течение долгого времени были предметом только теоретических построений, в современной иммунологии получили экспериментальное решение. Оказалось, что часть ранее высказанных гипотез не соответствует современным экспериментальным данным; другие гипотезы получили только частичное подтверждение и нуждаются еще в экспериментальной проверке. На примере развития иммунологии можно еще раз убедиться в том, что истинная ценность научной гипотезы состоит в стимулировании экспериментальных исследований, необходимых для ее проверки, независимо от того, будет ли она в дальнейшем подтверждена или опровергнута.

Основные теории иммуногенеза подразделяют на инструктивные (матричные), селективные и молекулярно-биологические.

Инструктивные теории. Одна из этих теорий (прямой матрицы), сформулированная Л. Полингом (1940), исходит из того, что детерминантная группа антигена является матрицей, или штампом, на котором формируется полипептидная цепь антитела. Поэтому антигены и антитела являются строго специфическими при взаимодействии друг с другом. Антигенная матрица после синтеза антител освобождается и снова может служить для их синтеза до тех пор, пока не произойдет разрушение антигена.

Основным недостатком теории прямой матрицы является ее несогласованность с современными представлениями о синтезе белка ДНК— и РНК—белок).

Другая инструктивная теория непрямой матрицы Ф. Бернета и Ф. Феннера (1949) также предусматривает участие антигена в формировании антитела, но только после его связывания с иРНК и рибосомами. Эта теория согласуется с современными представлениями о синтезе белка и объясняет не только специфичность взаимодействия между антигенами и антителами, но и иммунологическую память, иммунологическую толерантность и разную интенсивность первичного и вторичного иммунных ответов.

Селективные теории. Самой старой теорией иммуногенеза является теория «боковых цепей» П. Эрлиха (1899). Она стала плодотворной рабочей гипотезой для развития многих разделов иммунологии на протяжении нескольких десятилетий. П. Эрлих исходил из предположения, что на поверхности цитоплазмы клеток находятся различные радикалы («боковые цепи»), или рецепторы, выполняющие разнообразные функции. Одни из них обеспечивают питание клетки, улавливая из крови необходимые для этого вещества. Другие рецепторы обладают способностью соединяться с определенными химическими веществами и антигенами. При поступлении антигена в организм он фиксируется на заранее предсуществующих гомологичных ему рецепторах. Антиген-токсин вызывает при этом гибель клетки. При фиксации небольшой дозы токсина клетка сохраняет жизнеспособность и отторгает рецептор вместе с фиксированным на нем токсином. Такие клетки начинают вырабатывать избыточное количество рецепторов взамен тех, которые были связаны адсорбированным антигеном. Часть этих рецепторов отделяется от клетки и поступает в кровь, — там они функционируют как антитела. При повторном введении того же антигена в дозах, убивающих нормальное животное, антиген не доходит до чувствительных клеток, поскольку он связывается и нейтрализуется циркулирующими в крови антителами.

С развитием иммунологии и смежных дисциплин ряд положений теории П. Эрлиха устарел, однако основная его идея о клеточных рецепторах и их предсуществовании в организме не утратила своего значения и в настоящее время.

Теория естественной селекции Н. Ерне (1955). Она основывается на идее П. Эрлиха о предсуществовании способности клеток синтезировать антитела до встречи с антигеном. Согласно этой теории, в нормальном организме образуется большое количество разнообразных по своей специфичности антител. При их взаимодействии с антигенами собственного организма происходят удаление образовавшегося комплекса и блокирование синтеза антител. При поступлении в организм чужеродного антигена последний взаимодействует только с гомологичной молекулой антитела. При этом клетки, поглощая чужеродный для них комплекс антиген — антитело, начинают воспроизводить многочисленные копии гомологичных антител, количество которых значительно увеличивается при повторном поступлении антигена. Таким образом, антиген как бы селекционирует предсуществующие в организме специфические для него иммуноглобулины.

Клонально-селекционная теория Ф. Бернета. Впервые она была сформулирована в 1956 г. В последующие годы отдельные положения данной теории неоднократно уточнялись и дополнялись самим автором. В основе теории лежат современные представления о лимфо-

шите как центральной клетке иммунной системы организма, из которой дифференцируются Т- и В-лимфоциты, а также антителопродуцирующие плазматические клетки. При этом синтез антител связан не с селекцией иммуноглобулинов, как предполагает Н. Ерне, а с селекцией иммунокомпетентных клеток, которые пролиферируют и дифференцируются на протяжении всей жизни индивидуума. В результате многочисленных соматических мутаций появляется огромное число клеток-предшественников, достаточное для синтеза самых разнообразных антител. После контакта с антигенами дальнейшая судьба иммунокомпетентных клеток складывается различно в зависимости от этапа их онтогенетического развития.

В эмбриональном периоде они обладают высокой чувствительностью и разрушаются при контакте с собственными антигенами организма, что приводит к формированию иммунологической толерантности. В постэмбриональном периоде с момента иммунологического созревания чувствительность иммунокомпетентных клеток к антигенам уменьшается. Встреча с ними уже не означает для клеток гибель, а, наоборот, способствует их усиленной пролиферации и образованию клона иммунологически активных клеток, синтезирующих антитела или обладающих иными иммунологическими функциями. Таким образом, проникающий в лимфоидную ткань взрослого организма антиген производит селекцию клона иммунологически активных клеток и тем самым индуцирует иммунный ответ. При этом иммунокомпетентные клетки распознают как «свои» только те антигены, с которыми лимфоидная ткань «познакомилась» в период эмбрионального развития, а как «чужие» — те, которые в тот период с ней не контактировали. Второе важное следствие данной теории заключается в том, что способные реагировать на определенный антиген клетки появляются в организме независимо от него и до контакта с данным антигеном, т. е. они предсуществуют в организме. Теория Ф. Бернета объясняет иммунологическую память и большую интенсивность вторичного иммунного ответа избирательным накоплением иммунокомпетентных клеток соответствующего клона за счет его пролиферации после первой встречи с антигеном. При повторном введении того же антигена он встречается с возросшим числом клеток данного клона, в результате чего количество антителопродуцирующих клеток еще более возрастает.

Ряд других положений теории Ф. Бернета также был подтвержден, причем экспериментальная проверка оказалась исключительно конструктивной, так как во многом способствовала и способствует дальнейшему развитию иммунологии. Теория Ф. Бернета соответствует современным представлениям молекулярной биологии, включая матричный механизм синтеза белка (ДНК—РНК—белок). Слабым местом этой теории остается пока еще отсутствие достаточно убедительных доказательств, подтверждающих возможность предсуществования столь многочисленных клонов иммунологически компетентных клеток за счет соматических мутаций, частота которых должна достигать величины 10^{-6}.

Молекулярно-биологическая теория. В последнее время большое внимание привлекают молекулярно-биологические теории, согласно которым каждая клетка имеет набор генов, несущих информацию для

синтеза белков самой различной специфичности, т. е. практичес любых антител ко всем мыслимым антигенам. Однако все эти ге находятся в состоянии репрессии, как это наблюдается в различн соматических клетках.

Таким образом, если в селективных теориях был возрожден принц Эрлиха о предсуществовании антител или иммунокомпетентных клет ко всем существующим антигенам, то молекулярно-биологическ теория исходит из предсуществования информации, закодированной генах, контролирующих образование иммуноглобулинов.

Л. Сциллард (1960) впервые сформулировал предположение, чт антиген после введения в организм блокирует действие специальног фермента, который обусловливает синтез определенного белка – репрессора. После снятия действия репрессора с участка геном начинается образование антител, соответствующих по специфичности введенному антигену.

Наиболее вероятными объяснениями генетической гетерогенности иммунокомпетентных клеток и источников возникновения гетерогенности считаются следующие три гипотезы. Первая заключается в том, что количество генов, контролирующих синтез иммуноглобулинов в клетках-потомках, резко возрастает в результате мутаций. Вторая гипотеза сводится к тому, что в каждой иммунокомпетентной клетке присутствует все разнообразие генов для синтеза всевозможных антител, но функционируют только некоторые из них, поскольку остальные находятся в репрессированном состоянии. Согласно третьей гипотезе, небольшое число генов может путем комбинаторики (перестройки) существенно увеличивать разнообразие считываемой с них информации, необходимой для синтеза иммуноглобулинов. Эти гипотезы не подтверждены достаточно убедительными доказательствами. Однако они стимулируют дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов биосинтеза специфических антител.

МЕХАНИЗМ СОЕДИНЕНИЯ АНТИТЕЛА С АНТИГЕНОМ

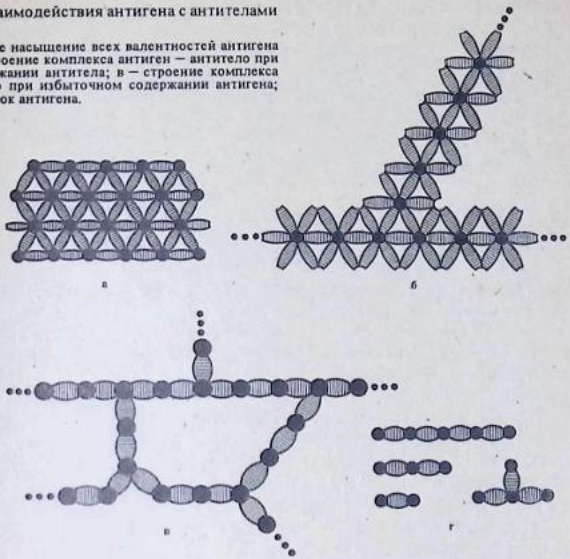
Выяснение механизмов соединения антигенов с антителами дает возможность понять сущность многообразных иммунологических процессов и реакций, возникающих в организме под влиянием патогенных и непатогенных агентов.

На ранних этапах развития иммунологии П. Эрлих, изучая механизм нейтрализации токсина антитоксином, высказал предположение, что соединение антигена с антителом осуществляется по типу реакций, происходящих между сильными кислотами и сильными основаниями. Эти реакции, как известно, характеризуются строгим количественным соотношением реагентов и образованием качественно нового стабильного соединения. В дальнейшем было установлено, что количественные соотношения, необходимые для соединения антигена с антителом, не являются постоянной величиной и зависят от концентрации реагирующих компонентов. Кроме того, образующийся в результате комплекс не является прочным соединением и может быть разделен на исходные компоненты при фильтровании или нагревании и т. д.

С. Аррениус и Т. Мадсен (1907) полагали, что соединение антигена с антителом протекает по типу обратимых реакций, подобно реакциям между слабыми кислотами и основаниями, при которых наряду с конечным продуктом в смеси всегда находится в свободном состоянии известное количество реагирующих веществ. Эти реакции подчиняются закону Гульдберга — Ваге, согласно которому скорость реакции прямо пропорциональна активной массе реагирующих веществ. При взаимодействии столбнячного экзотоксина с антитоксином, так же как при реакции между борной кислотой и аммиа-

Рис. 44. Схема взаимодействия антигена с антителами (по Полингу).

а – полное взаимное насыщение всех валентностей антигена и антитела; б – строение комплекса антиген – антитело при избыточном содержании антитела; в – строение комплекса антиген – антитело при избыточном содержании антигена; г – большой избыток антигена.



ком, в единицу времени образуется больше нейтрального соединения в начале реакции, когда активная масса реагирующих веществ больше, чем в последующие ее фазы. Авторы нашли почти полное количественное совпадение между реагирующими веществами в течение обеих реакций. Однако данная гипотеза не могла объяснить причины разделения нейтральной смеси, а главное — специфичность реакции.

Ж. Борде (1920) установил физико-химический характер реакции антиген — антитело. Он показал, что этот адсорбционный процесс протекает в две фазы. В первой, специфической, фазе происходит соединение антигена с антителом путем адсорбции. Во второй, неспецифической, фазе комплексы антиген — антитело выпадают в осадок в растворе электролита, как это имеет место в реакциях агглютинации и преципитации. При обработке бактерий агглютинирующей сывороткой в бессолевой среде они не выпадают в осадок, но при добавлении небольшого количества соли агглютинируются и оседают на дно пробирки. Теорию Ж. Борде признали многие исследователи, но она, как и другие, не объясняет высокой специфичности реакций иммунитета, не свойственной адсорбционным процессам.

В настоящее время наиболее обоснованной гипотезой, объясняющей механизм реакции антигена с антителом, является гипотеза Л. Полинга. Автор в основном исходит из современных представлений о наличии у антигенов нескольких детерминантных групп и двух активных центров в молекуле антитела. Детерминантные группы антигена несут определенный электрический заряд. В процессе индукции синтеза антител они так или иначе определяют специфичность формирующихся антител. Антитела несут в области F_{ab} -фрагментов структуры, комплементарные детерминантной группе антигена, причем концевые части полипептидных цепей антител имеют заряд, противоположный заряду детерминантной группы антигена. Полярные группы антигена и

поверхности бактерий и последующей адсорбцией этих опсонизированных бактерий на С рецепторах фагоцитов.

Наличие опсонинов, несомненно, имеет определенное защитное значение, особенно при инфекциях, при которых фагоцитоз определяет состояние иммунитета. Опсонизация является яркой иллюстрацией сочетанного действия различных факторов иммунитета.

Некоторыми особенностями характеризуется иммунитет против факультативных внутриклеточных паразитов, таких, как микобактерии туберкулеза, бруцеллы, гонококки, листерии и др. При инфекциях, вызванных этими возбудителями, фагоцитоз носит незавершенный характер, т. е. не выполняет своей защитной функции. В то же время внутриклеточная локализация предохраняет возбудителей от контакта со специфическими антителами и системой комплемента. При таких инфекциях большое значение имеют клеточные механизмы иммунитета, в частности формирование в организме гиперчувствительности замедленного типа. Накопление в инфицированном организме клона специфически сенсибилизированных лимфоцитов сопровождается синтезом клеточных медиаторов — лимфокинов, среди которых велика доля биологически активных продуктов, активирующих защитные функции фагоцитирующих клеток. При таких инфекциях формирование иммунитета тесно связано со специфической сенсибилизацией организма и может быть оценено по результатам кожно-аллергических проб.

Антитоксический иммунитет

Данный вид иммунитета формируется в случае, если циркулирующие в организме свободные белковые токсины обладают выраженными иммуногенными свойствами, способными вызвать иммунный ответ. Это относится главным образом к токсинам возбудителей столбняка, анаэробной инфекции, ботулизма, дифтерии, в меньшей степени к токсинам пиогенного стрептококка, холерного вибриона и некоторых других бактерий. Образующиеся антитоксины обладают выраженными защитными свойствами, вызывая специфическую нейтрализацию соответствующего токсина. Даже незначительные количества циркулирующего в крови антитоксина создают в организме достаточно напряженный иммунитет. Это свойство антитоксинов широко используется для лечения и экстренной (пассивной) профилактики перечисленных заболеваний путем введения антитоксических сывороток. Инфицирование организма токсигенными бактериями приводит к параллельному накоплению антитоксических и антибактериальных иммуноглобулинов, как это имеет место при скарлатине, дифтерии и других заболеваниях.

Противовирусный иммунитет

Организм человека и животных обладает неспецифической и специфической защитой от вирусов, которая включает как гуморальные, так и клеточные факторы иммунитета. Отличие вирусов от клеточных форм патогенных микроорганизмов отразилось и на природе защитных реакций организма.

Основные механизмы неспецифической и специфической защиты организма от вирусных инфекций направлены на ограничение и подавление вирусной репродукции в чувствительных к ним клетках, а не на разрушение возбудителя, как это имеет место при антибактериальном иммунитете и других его видах. Организм человека обладает врожденной, или естественной, резистентностью ко многим вирусам — возбудителям заболеваний животных (чума собак, свиней и др.). В то же время животные невосприимчивы ко многим вирусам человека. Об этом свидетельствует и тот факт, что наряду с вирусами, вызывающими клинически выраженные формы заболеваний, существуют вирусы, которые являются возбудителями бессимптомных инфекций. Так, например, многие случаи полиомиелита, энцефалитов и других вирусных инфекций протекают бессимптомно, что объясняется высоким уровнем естественной резистентности организма.

Нарушение вирусами постоянства внутренней среды организма мобилизует прежде всего врожденные неспецифические факторы противовирусной защиты наряду с непрерывно возрастающей активностью специфического иммунитета.

К **неспецифическим факторам противовирусного иммунитета** относятся клеточная ареактивность, сывороточные ингибиторы, лихорадочная реакция организма, фагоцитоз и интерферон. Тяжесть вирусной инфекции зависит от инфекционных свойств вируса, количества пораженных клеток, возраста и состояния макроорганизма, окружающей среды (см. «Инфекция»).

Клеточная ареактивность объясняется отсутствием клеток, способных поддерживать репродукцию вирусов. Полагают, что это связано с подавлением первоначальных этапов взаимодействия вириона с клеткой хозяина (адсорбции или депротеинизации вириона).

Термолабильные вируснейтрализующие β-ингибиторы представляют собой липопротеиды сыворотки крови и других жидкостей организма, способные связывать вирус. Образующийся при этом комплекс вирус — β-ингибитор является непрочным. Он распадается в течение 2 ч под действием трипсина. Однако в присутствии кофакторов образование данного комплекса сопровождается необратимой инактивацией вируса. Активность β-ингибиторов находится в обратной зависимости от инфекционных свойств вируса. Их содержание в крови людей непостоянно: оно колеблется в зависимости от возраста, состояния макроорганизма и т. д.

Температура тела является одним из важных факторов регуляции репродукции вируса в чувствительных к нему клетках. Повышение температуры способствует задержке и подавлению репродукции вирионов, но в то же время стимулирует продукцию интерферона и специфический иммунный ответ.

Вирусы вследствие своих структурных особенностей и химического состава слабо фагоцитируются макрофагами и не разрушаются их ферментами. Это указывает на соподчиненную роль макрофагов в непосредственном подавлении вирусной репродукции. Лейкоциты также не имеют существенного значения в защитных реакциях против вирусных инфекций. Однако макрофаги начинают довольно интенсивно фагоцитировать клетки, пораженные вирусами, по мере усиления их кооперации с Т-лимфоцитами. От фагоцитоза

следует отличать пиноцитоз вирусов, который не носит защитного характера.

Под интерференцией вирусов понимают способность одного вируса подавлять репродукцию другого вируса в клетке-хозяине. Так, описана интерференция между вирусом гриппа и вирусом энцефаломиелита лошадей, вирусом осповакцины и вирусом ящура и бешенства и т. д. Однако не всегда при смешанном заражении клетки двумя вирусами наблюдается интерференция. Некоторые вирусы могут репродуцироваться в одной клетке независимо друг от друга и даже один вирус (вирус-помощник) может стимулировать репродукцию другого. В механизме интерференции основную роль играет образование клетками интерферона — мощного ингибитора репродукции вирусов.

Интерферон первоначально был получен Л. Айзексом и И. Линденманом в 1957 г. в виде экстракта из хорионаллантоисной ткани куриных эмбрионов, зараженных вирусом гриппа. Такие экстракты частично или полностью блокировали репродукцию вируса гриппа в курином эмбрионе. Интерферон является белком с молекулярной массой около 30 000. Он содержится в незначительном количестве в здоровом организме. Под влиянием вирусов количество интерферона резко увеличивается в различных клетках организма человека и животных. Наибольшая продукция интерферона обеспечивается лимфоцитами. Интерферон не является специфическим агентом, поскольку блокирует репродукцию разнообразных вирусов. Вместе с тем он обладает тканевой специфичностью, так как клетки разных тканей образуют неодинаковый интерферон. В естественных условиях при вирусных инфекциях образование интерферона индуцируется вирусной нуклеиновой кислотой. Искусственными индикаторами интерферона (интерфероногенами) могут быть не только вирусы, но и другие микробы, их токсины, синтетические полимеры и разные вещества.

Механизм противовирусного действия интерферона заключается в нарушении трансляции вирусной иРНК рибосомами клетки хозяина и прекращении синтеза белка. Существует предположение, что репродукция вируса подавляется не самим интерфероном, а индуцируемым им клеточным белком. Интерферон препятствует также распространению вируса на соседние клетки, ограничивая тем самым вирусную инфекцию.

Получают интерферон из лейкоцитов человека, клеток костного мозга. В настоящее время разрабатываются методы получения высокоактивного интерферона путем его очистки и концентрации. При помощи методов генной инженерии удалось пересадить гены интерферона из лейкоцитов в клетки культуры E. coli, в результате чего был получен штамм кишечной палочки, продуцирующей интерферон. На этой основе разрабатывается промышленное получение интерферона.

Интерферон применяется для лечения и профилактики вирусных заболеваний, особенно гриппа. В конце 70-х годов было установлено, что интерферон обладает способностью ингибировать клеточную пролиферацию. Использование его для лечения некоторых злокачественных новообразований (лимфомы, остеосаркомы, острый лейкоз людей) дало обнадеживающие результаты.

К специфическим факторам противовирусного иммунитета относятся антитела, в образовании которых, как было отмечено, решающую роль играют Т- и В-лимфоциты и их кооперация с макрофагами. При вирусных инфекциях, так же как и при заболеваниях, вызванных другими микроорганизмами, продуцируются антитела, представленные иммуноглобулинами разных классов. К концу 1-й недели в сыворотке крови накапливаются IgM, которые к 10—14-му дню заменяются IgG, являющимися наиболее значимыми, долговременными и активными антителами. Секреция SIgA может иметь место во входных воротах инфекции. Эти секреторные антитела, избирательно адсорбируясь на эпителиальных клетках респираторного и кишечного трактов, играют существенную роль в противовирусном иммунитете, поскольку они препятствуют проникновению вирусов — возбудителей респираторных и кишечных заболеваний, в чувствительные к ним клетки.

Вирусснейтрализующие антитела и антигемагглютинины, содержащиеся в кровяном русле, подавляют инфекционные свойства вируса. Противовирусные антитела, циркулирующие в крови, взаимодействуют только с внеклеточным вирусом и не влияют на репродукцию вируса в клетке. Вместе с тем способность некоторых вирусов изменять иммунохимическую специфичность своих поверхностных белков препятствует их нейтрализации антителами. Такой механизм самозащиты характерен главным образом для вируса гриппа.

Возбудители хронических вирусных инфекций, которые длительно персистируют в организме, постоянно вызывая вирусемию, репродуцируются в клетках иммунной системы организма — лимфоцитах и макрофагах. Это приводит к резкому подавлению неспецифических и специфических факторов защиты, а также к развитию иммунопатологических состояний.

Возбудители латентных вирусных инфекций способны на длительное время «скрыться» от нейтрализующего действия антител в клетках нервных ганглиев спинного мозга, тройничного нерва. К таким вирусным агентам относятся вирусы герпеса, ветряной оспы, кори. Периодически покидая свое «укрытие», они вызывают рецидивы заболевания.

Вирусы, ассоциированные с мембраной инфицированной клетки, становятся также мишенью для Т-киллеров.

Трансплантационный иммунитет

Как известно, приживление органов и тканей возможно только при аутотрансплантации — пересадках в пределах собственного организма. Трансплантация также осуществима, если донор и реципиент принадлежат к одной имбредной линии или являются однояйцевыми близнецами, имеющими одинаковую генетическую конституцию и тождественные трансплантационные антигены. Во всех других случаях, даже при аллогенной трансплантации, т. е. при пересадках между различными индивидуумами одного и того же вида, трансплантируемая ткань не приживается, а отторгается организмом реципиента или полностью разрушается. При аллогенной трансплантации в первые дни после пересадки создается впечатление, что трансплантат прижива-

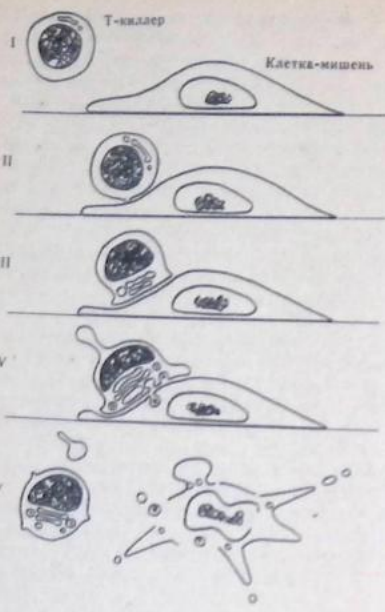


Рис. 45. Схема взаимодействия Т-киллера и клетки-мишени.
I и II – стадии адсорбции; III, IV – гипертрофия пластинчатого комплекса и ориентация в зону контакта; V – лизис клетки-мишени.

ется, поскольку в нем формируются сосудистые и лимфатические анастомозы. Примерно через 8—12 суток происходит отторжение трансплантата вследствие инфильтрации его лимфоидными клетками и нарушения кровообращения. При повторной пересадке ткани от того же донора трансплантат отторгается еще быстрее – через 5—6 суток.

Отторжение является иммунологической реакцией, возникающей в организме реципиента под влиянием чужеродных антигенов трансплантата, которые индуцируют появление клона специфических Т-киллеров. Ведущую роль в отторжении трансплантата играют эффекторные Т-лимфоциты. Они инфильтрируют трансплантат, оказывают прямое цитотоксическое действие на его клетки и вызывают ишемию путем тромбоза сосудов. Антитела, как правило, не оказывают непосредственного разрушающего действия при трансплантации большинства тканей.

Реакции трансплантационного иммунитета высокоспецифичны. Пассивный перенос трансплантационного иммунитета осуществляется не антителами, а Т-лимфоцитами, которые играют роль аффекторных (антигенраспознающих) и эффекторных (разрушающих трансплантат) клеток. После контакта с трансплантационными антигенами лимфоциты вступают в цикл клеточных делений и дифференцируются с выделением целого спектра биологически активных веществ (лимфокинов), которые стимулируют или тормозят размножение окружающих клеток лимфоидной ткани либо влияют на их подвижность и функциональную активность. В результате иммунизации, вызванной трансплантацией, образуются клоны эффекторных Т-лимфоцитов. В ходе рециркуляции они проникают в трансплантат и вызывают его отторжение, вовлекая в эффекторную реакцию микрофаги. Т-лимфоциты ответственны также за формирование иммунологической памяти при трансплантационном иммунитете.

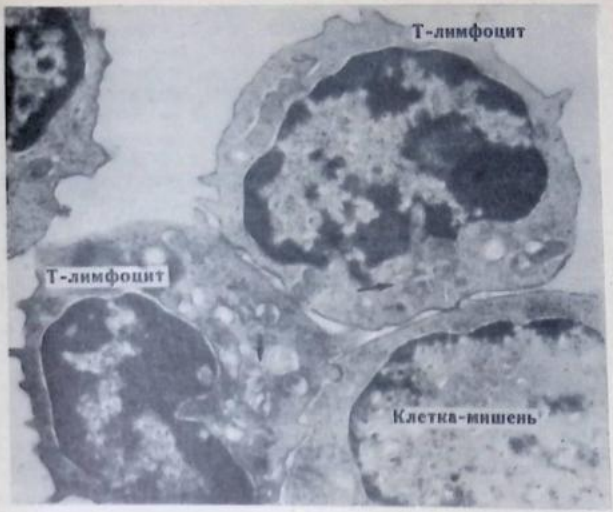


Рис. 46. Адсорбция Т-лимфоцитов на поверхности опухолевой клетки. Стрелками обозначен гипертрофированный пластинчатый комплекс, ориентированный в зону контакта с клеткой-мишенью. Электронная микрофотография. Ув. 22 000.

Многое в механизмах трансплантационного иммунитета остается еще невыясненным. Это, например, природа рецепторов Т-лимфоцитов, их возможная связь с продуктами генов, кодирующих аллоантигены, а также с механизмом деструктивного действия лимфоцитов на клетки-мишени.

Известно, что цитолитическое действие Т-киллеров возможно только при непосредственном контакте с клеткой-мишенью (рис. 45). При исследовании этого взаимодействия при помощи цейтраферной микрокиносъемки видно, что лимфоцит активно движется вокруг клетки-мишени, затем фиксируется на ее поверхности, некоторое время остается неподвижным и покидает клетку-мишень, которая погибает через 15—60 мин. При электронно-микроскопическом исследовании Т-киллеров в их цитоплазме обнаружен секреторный аппарат (рис. 46). В цитоплазме Т-киллера, адсорбированного на поверхности клетки-мишени, наблюдаются гипертрофия и изменение ориентации пластинчатого комплекса (комплекса Гольджи), выход секреторных вакуолей в зону контакта лимфоцита и клетки-мишени. Предполагают, что лимфоцит секретирует высокоактивный фермент, который действует локально, в зоне контакта, ограниченной мембранами лимфоцита и клетки-мишени.

С изучением трансплантационного иммунитета связан ряд проблем пересадки органов и тканей. Подавление трансплантационного иммунитета служит одним из условий проведения успешных пересадок от несингенных доноров. Большое число аллелей у генов, определяющих тканевую несовместимость и кодоминантный характер наследования трансплантационных антигенов, усложняет подбор совместимых доноров и реципиентов. Однако в последнее десятилетие разработаны

методы подбора оптимального донора для каждого реципиента с учетом лейкоцитарных антигенов системы HLA.

Преодолеть «трансплантационный барьер» можно блокированием различных звеньев иммунологической реакции: афферентного — путем блокирования иммунологического распознавания, центрального — путем подавления пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, эффекторного — путем предотвращения контакта иммунных лимфоцитов с трансплантатом. Преодоление трансплантационного барьера достигается использованием так называемых иммунодепрессантов — цитостатических препаратов, облучения, антилимфоцитарной сыворотки. Однако применение упомянутых средств сопряжено с риском тяжелых осложнений, поскольку их цитостатическое и ингибирующее действие распространяется на все иммунокомпетентные клетки и их предшественники, что приводит к резкому снижению защитных функций иммунной системы организма. В этих условиях организм беззащитен перед инфекционными агентами, которыми могут быть даже условно-патогенные представители нормальной микрофлоры.

Особенно сложные ситуации возникают при несингенных пересадках лимфоцитов или их клеток-предшественников. Лимфоциты в случае приживления отвечают иммунологической реакцией на чужеродные для них антигены тканей реципиента (реакция «трансплантат против хозяина»). Развитие этой реакции, которая часто приводит к гибели реципиента, служит основным препятствием для трансплантации костного мозга при лучевой болезни или лимфоцитов при иммунодефицитных состояниях.

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

К иммунопатологии относят любые патологические изменения или реакции со стороны иммунной системы организма. Это врожденные или приобретенные дефекты иммунной системы организма, так называемые иммунодефицитные состояния, или иммунодефициты, аллергические реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, аутоиммунные процессы.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунодефициты — врожденные или приобретенные дефекты иммунной системы организма, проявляющиеся в его неспособности осуществлять клеточные и гуморальные защитные реакции.

К врожденным (первичным) иммунодефицитам относят заболевания людей, которые проявляются уже в раннем детском возрасте и нередко приводят к смерти, поскольку организм не может оказать достаточного сопротивления различным инфекционным агентам. Первичные иммунодефициты обусловлены генетическими нарушениями на разных этапах формирования иммунной системы организма. При нарушениях на уровне продукции стволовых кроветворных клеток наблюдается полная аплазия крове- и лимфопоэза или ограничение их способности дифференцироваться до Т- и В-лимфоцитов. Единичные генетические блоки приводят к частичному выключению Т- или В-системы: на уровне образования или дифференцировки Т-лимфоцитов, в системе В-лимфоцитов — на разных этапах их дифференцировки в плазматические клетки, продуцирующие IgM, IgG и IgA.

Приобретенные, или вторичные, иммунодефициты не связаны с

генетическими дефектами иммунной системы. Они возникают при тяжелых воспалительных процессах, некоторых инфекциях, токсикозах, онкологических заболеваниях, в результате обильных и длительных кровотечений, сопровождающихся потерей белков крови, в том числе и иммуноглобулинов, при нарушениях питания, ожирении, диабете, после обширных оперативных вмешательств.

Отдельные изолированные дефекты иммунной системы в отличие от тяжелых комбинированных первичных иммунодефицитов нередко выявляются лишь при детальном иммунологическом обследовании человека. Они проявляются, как правило, рецидивирующими гнойными и кандидозными поражениями кожных покровов и дыхательных путей с наклонностью к генерализации инфекций, персистенцией возбудителя в организме и вирусоносительством, повышенной восприимчивостью к инфекциям, вызванным условно-патогенными бактериями.

Дефектность иммунной системы организма рассматривается в настоящее время как одна из причин развития злокачественных опухолей.

Нередко дефектность иммунной системы лежит в основе различных проявлений иммунопатологии: аутоиммунных заболеваний и аллергических реакций.

АЛЛЕРГИЯ

Чувствительность, или реактивность, организма человека к разным внешним воздействиям находится в динамическом состоянии, изменяясь в зависимости от возраста, условий труда, питания, быта, климатических и других воздействий. Эти изменения носят приспособительный характер, поддерживая постоянство внутренней среды организма и сохраняя границы физиологической нормы. Нередко на повторное антигенное раздражение организм отвечает чрезвычайно сильной реакцией (гиперчувствительность) патологического характера, которая может привести к смертельному исходу, хотя ее возникновение было вызвано такими совершенно безвредными веществами, как сыворотка крови. Состояния повышенной чувствительности организма к различным веществам, возникающие при изменении его реактивности, названы аллергией (allos — другой, ergon — действие).

Таблица 7. **Сравнительная характеристика ГНТ и ГЗТ**

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)	Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)
Реакции возникают через 15—30 мин после введения антигена в сенсибилизированный организм	Реакции развиваются через 24—48 ч и позже
Реакции чаще всего протекают в органах, богатых кровеносными сосудами, непосредственно в крови и гладкой мускулатуре	Реакции чаще протекают при длительном контакте аллергена с кожей
Наличие в крови циркулирующих антител (IgE)	Антитела в крови отсутствуют
Возможен пассивный перенос гиперчувствительности с сывороткой крови сенсибилизированного организма	Пассивный перенос осуществляется не с сывороткой, а с лейкоцитами, клетками лимфоидных органов

Местная анафилаксия (феномен Артюса—Сахарова). Проявляется в виде местной реакции в ответ на повторные введения антигена. В опытах на кроликах показано, что при подкожном 3—4-кратном введении лошадиной сыворотки никакой реакции не наступает. При дополнительных инъекциях того же антигена образуется инфильтрат, переходящий после 7-й инъекции в некроз ткани. Аналогичная картина наблюдается при инъекции кролику молока.

Местная анафилактическая реакция строго специфична. Она может развиться также при введении антибиотиков, токсинов, бактерий и других антигенов. Ее можно воспроизвести у сенсибилизированных животных на изолированных органах: матке, кишечнике, ухе кролика и других органах, содержащих гладкую мускулатуру (феномен Шультца – Дейла). При этом типе повышенной чувствительности обнаруживаются преципитирующие антитела. Местная анафилаксия является следствием сенсибилизации всего организма, а не какого-либо одного органа. У животных, сенсибилизированных подкожно, при внутривенном введении разрешающей дозы антигена отмечается типичная реакция анафилактического шока. Вследствии того, что проявление реакции ограничивается главным образом местом введения антигена, данный феномен и аналогичные реакции названы местной анафилаксией.

Пассивная анафилаксия. Состояние пассивной анафилаксии воспроизводится введением животному сыворотки крови сенсибилизированного животного. Сенсибилизация наступает не сразу, а через 3—4 ч при внутривенном и через 24—48 ч при подкожном способе введения. Состояние пассивной анафилаксии сохраняется в течение 3—4 нед, т. е. до момента полного разрушения и выведения сыворотки из организма.

Вещества, вызывающие состояние анафилаксии, иногда называют анафилактогенами. Фактически это обычные антигены. Наиболее выраженными анафилактогенными свойствами обладают сывороточные глобулины, растительные протеины, пенициллин, более слабыми — сывороточный альбумин, яичный белок, молоко, белок пыльцы растений, лекарственные вещества (антибиотики, новокаин, амидопирин и др.), а также белки микробов, особенно их токсины. Слабые сенсибилизирующие свойства у гаптенов и углеводов бактерий.

Механизм анафилаксии. Анафилаксия представляет собой иммунологическую реакцию антиген — антитело. Об этом свидетельствует: 1) возникновение анафилаксии только после введения антигенов или гаптенов; 2) образование антител, обнаруживаемых в сыворотке крови у сенсибилизированных животных; 3) возможность пассивного переноса гиперчувствительности нормальному животному с сывороткой крови сенсибилизированного животного; 4) специфичность реакции.

Исследования механизма анафилаксии показали, что в ее патогенезе основную роль играют антитела IgE, в состав которых входят реагины, которые обладают сродством к тучным клеткам, базофилам и другим клеткам-мишеням. После введения сенсибилизирующей дозы антигена эти антитела частично адсорбируются на мембранах клеток-мишеней. При повторном введении разрешающей дозы антигена он вступает в реакцию с антителами на поверхности этих клеток. В процессе образования комплекса антиген — антитело происходят связывание комплемента и активация ферментов, нарушающих цело-

стность клеточных мембран. Это приводит к массовому одно-
ментному выбросу из клеток медиаторов: гистамина, гепар
серотонина, ацетилхолина, глюкозидов, нейраминовой кислоты,
попротеиновой субстанции, которые обусловливают патогене
симптоматику анафилактического шока.

Десенсибилизация. Утрата организмом состояния сенсибилиза
называется десенсибилизацией, или антианафилаксией. Это явле
наблюдается при введении разрешающей дозы антигена в значител
меньшем количестве, чем для воспроизведения шока, или до истече
инкубационного периода, т. е. через 5—9 дней после первого введе

Состояние десенсибилизации после разрешающей дозы антиге
наступает так же быстро, как и анафилактический шок, примерно че
10—15 мин после внутривенной или через 2—3 ч после подкожн
инъекции сыворотки. Десенсибилизация сохраняется в течение 2 нед
свинок и 3—4 дней у кроликов, после чего животное без дополнительн
го введения антигена вновь приобретает к нему повышенну
чувствительность.

Для профилактики анафилактического шока при введении лечебны
и профилактических сывороток пользуются методом десенсибилизаци
организма человека по Безредке. Данный метод заключается в дробно
введении лечебной сыворотки, полученной путем иммунизаци
животных. Предварительно определяют наличие или отсутстви
гиперчувствительности постановкой кожной пробы. При отрица
тельной реакции вначале вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки,
затем при отсутствии аллергических явлений через 30—60 мин
остальную дозу. При наличии гиперчувствительности сначала вводя
разведенную (1:100) сыворотку, а затем с интервалами дробные доз
этой сыворотки.

Сывороточная болезнь

Сывороточная болезнь является своеобразной формой аллергии
человека. Она возникает в результате инъекции иммунной (лечебной)
сыворотки, приготовленной чаще всего путем иммунизации лошадей.
В основе сывороточной болезни, так же как и анафилаксии, лежит
взаимодействие антигена с антителами, которое происходит в кровяном
русле с последующим отложением образующихся иммунных ком-
плексов в стенке кровеносных капилляров.

Клинически сывороточные осложнения проявляются по-разному.
В одних случаях они развиваются немедленно после введения сыворотки
и протекают по типу анафилактического шока. Такое течение болезни
наблюдается при повторном введении сыворотки по истечении
инкубационного периода (10—12 дней), необходимого для сенсибилиза-
ции организма. В других случаях после однократного введения
сравнительно большой дозы сыворотки через 8—12 дней после
инъекции, т. е. в сроки, достаточные для выработки антител, возникает
сывороточная болезнь. Заболевание проявляется кожными высыпания-
ми, сопровождающимися сильным зудом, повышением температуры
тела, болью в суставах и другими симптомами, которые исчезают
обычно через несколько дней.

Применяемые в настоящее время концентрированные и очищенные

от балластных белков сыворотки с высоким содержанием антител реже вызывают сывороточную болезнь, так как вводятся в небольших дозах.

Атопические реакции (атопии)

Атопиями (atopos — необычность, странность) называют наследственные семейные формы аллергии, связанные с образованием антител, принадлежащих к IgE. Атопические реакции в отличие от анафилаксии наблюдаются только у человека, а их предупреждение с помощью десенсибилизации организма не удается.

Существенное значение для возникновения атопий имеет наследственность. Так, у 50% больных в анамнезе отмечается аналогичное заболевание у родителей. Полагают, что не менее 10% населения нашей планеты страдает атопиями. Возникают атопии к гаптенам, обладающим слабой антигенной активностью, которые индуцируют образование IgE. При этом особенностью атопических состояний является синтез больших количеств IgE, которые у здоровых людей на данные антигены вообще не образуются.

Клинические проявления атопий зависят от тех тканей и органов, на клетках которых происходит фиксация IgE. При вовлечении в процесс клеток кожи развиваются аллергическая крапивница, экзема новорожденных, верхних респираторных путей — аллергический насморк, бронхов — бронхиальная астма, конъюнктивы глаза — конъюнктивит. Кроме того, атопии проявляются в виде непереносимости (идиосинкразия) яичного белка или других пищевых продуктов, некоторых лекарственных веществ (йод, новокаин, антибиотики и др.).

Сенная лихорадка. Заболевание обычно возникает весной и летом во время цветения растений и характеризуется резко выраженным конъюнктивитом, сильным насморком с частым чиханьем, головной болью, иногда приступами удушья. Сенная лихорадка развивается в результате сенсибилизации организма человека пыльцой растений или спорами грибов, попадающими на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. В этих случаях в сыворотке крови больных обнаруживаются антитела к антигенам, выделенным из пыльцы растений. Повышенная чувствительность возникает либо к одному виду пыльцы, например пыльце клена или ржи, либо к пыльце многих растений. Клиническое проявление гиперчувствительности наблюдается при взаимодействии антигена пыльцы с соответствующими антителами, образующимися в ней в процессе сенсибилизации организма.

Бронхиальная астма. Заболевание характеризуется приступами тяжелого спазматического кашля и удушья, возникающими в результате спазма мышц или набухания слизистой оболочки бронхиол. Неинфекционные формы бронхиальной астмы развиваются под влиянием разнообразных аллергенов: пыльцы растений, частиц эпидермиса лошадей, собак и кошек, пищевых продуктов (молоко, яйца), лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, хинин, антипирин и др.), различных химических веществ (пептон, парафенилдиамин) и др. Приступы возникают при контакте аллергена с сенсибилизированными клетками бронхов, вследствие чего освобождаются гистамин, ацетилхолин и другие медиаторы, вызывающие спазм мышц.

Крапивница. При этом заболевании на коже появляется сильно зудящая сыпь или пятна с приподнятой поверхностью. Сыпь быстро возникает и также быстро может исчезнуть. Заболевание развивается в результате употребления некоторых пищевых продуктов (земляника, яйца, молоко и др.), содержащих аллергены. Крапивница может появиться и при воздействии некоторых химических веществ, например фенолфталеина.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

К реакциям ГЗТ относятся Т-зависимая форма аллергии, при которой сенсибилизация организма после повторного контакта с антигеном (аллергеном) связана с пролиферацией клона Т-лимфоцитов,

несущих специфические для данного аллергена рецепторы. Патогенетическое действие развивающейся реакции после повторной встречи с тем же аллергеном опосредовано клеточной реакцией Т-лимфоцитов и макрофагов, оказывающих цитотоксическое действие на клетки-мишени. Аллергические реакции замедленного типа впервые были описаны Р. Кохом при туберкулезе.

Как отмечалось, Т-лимфоциты могут выполнять различные функции в зависимости от природы специфических антигенраспознающих рецепторов, расположенных на их поверхности. При встрече антигена с соответствующим рецептором происходят активация лимфоцита, его пролиферация и дифференцировка. В результате в организме накапливается клон сенсибилизированных Т-лимфоцитов. При повторной встрече с этим же антигеном происходит активация лизосомальных ферментов и метаболических процессов в Т-клетках, сопровождающаяся секрецией клеточных медиаторов — лимфокинов. Последние вовлекают макрофаги в процесс разрушения клеток-мишеней, несущих антиген. При этом погибают и Т-лимфоциты, выделяя токсические для окружающих клеток вещества. При накожном или внутрикожном введении антигена Т-лимфоциты мигрируют в кожу и вступают в контакт с клетками и межклеточным веществом, связывающим этот антиген. В результате на месте введения антигена образуется плотный клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и макрофагов (моноцитов). Клон сенсибилизированных Т-лимфоцитов представляет собой долгоживущие клетки, которые могут сохранить состояние специфической сенсибилизации, т. е. иммунологическую память, на протяжении всей жизни индивидуума.

К ГЗТ относятся инфекционная (например, туберкулиновая) аллергия, контактная аллергия, аутоаллергические реакции и др.

Инфекционная аллергия. Гиперчувствительность замедленного типа к повторному внедрению в организм микробов или их продуктов (токсины и др.) называется инфекционной аллергией. Она играет важную роль в патогенезе многих инфекционных заболеваний. Инфекционная аллергия наблюдается при туберкулезе, бруцеллезе, туляремии, сапе, сифилисе, а также при грибковых и вирусных заболеваниях (герпес, грипп и др.). Степень выраженности этого состояния широко варьирует при разных инфекционных болезнях в зависимости от природы аллергена и других факторов. Природа аллергена, вызывающего инфекционную аллергию, недостаточно ясна. Этим свойством обладают бактериальные протеины, а также полисахариды, выделенные из некоторых бактерий.

Специфичность инфекционной аллергии дает возможность использовать кожно-аллергические реакции для диагностики некоторых инфекционных болезней. С этой целью вводят внутрикожно или на скарифицированную кожу наносят малые количества соответствующего антигена (аллергена). При наличии аллергии на месте его введения возникает воспалительная реакция в виде гиперемии и инфильтрата. При выраженной повышенной чувствительности наблюдаются подъем температуры тела и обострение болезненного процесса. Кожно-аллергические реакции используют для диагностики туберкулеза (реакция Пирке и Манту), туляремии, бруцеллеза и других инфекций. Эти реакции обладают довольно высокой специфичностью, что

позволяет диагностировать заболевание даже в тех случаях, когда это не удается сделать в помощью клинических и лабораторных методов.

Контактная аллергия. К этому виду аллергии относятся кожные дерматиты, аллергия к простым химическим веществам неантигенной природы. Кожные дерматиты вызываются веществами, которые безвредны для организма при первичном контакте: красителями, мылом, клеем, резиной, полимерными тканями, растениями и др.

Лекарственная аллергия может развиться при лечении хинином, эфирными маслами, антибиотиками и другими препаратами. Характерной особенностью этих веществ является отсутствие у них антигенных свойств. Механизм их действия объясняется способностью неантигенных лекарственных веществ соединяться с белками организма и приобретать свойства антигенов.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоиммунными называются заболевания, при которых существенная патогенетическая роль принадлежит антителам и эффекторным лимфоцитам, обладающим специфическим сродством к аутоантигенам организма. Они возникают вследствие отсутствия или утраты естественной иммунологической толерантности к аутоантигенам, которая формируется в период эмбрионального развития.

К моменту рождения у ребенка отсутствует естественная иммунологическая толерантность только к так называемым забарьерным тканям: хрусталик глаза, хрящ, мозг, семенники, щитовидная железа. Аутоантигены этих тканей в первую очередь могут стать причиной аутоиммунных расстройств при любом нарушении физиологической изоляции соответствующих тканей и органов вследствие травмы, воспалительного процесса и т. д.

Значительно чаще причиной аутоиммунных заболеваний является утрата естественной иммунологической толерантности к аутоантигенам. Это состояние может быть вызвано различными экзогенными и эндогенными факторами: инфекционными агентами (стрептококки, вирусы гепатита и др.), травмами (ожоги), ионизирующим облучением, введением лекарственных препаратов, вакцин, сывороток, нарушением обмена (диабет, атеросклероз) и кровоснабжения.

Механизм утраты естественной иммунологической толерантности и развития иммунного ответа на аутоантигены часто связан с появлением в организме так называемых перекрестно реагирующих антигенов (ПРА) экзо- или эндогенного происхождения. К ним относятся ПРА микробного происхождения, патологически измененных тканей, образованные лекарственными препаратами при их соединении с белками организма. Так, ПРА стрептококка, участвуя в иммунологических реакциях за счет общих антигенных детерминант (мимикрирующих антигенов) со многими тканями организма человека (миокард, кожа, синовиальная жидкость, мембраны клубочков почек), являются этиологическими факторами таких тяжелых аутоиммунных заболеваний, как ревматизм и гломерулонефрит. Наличие у нейссерий и клебсиелл ПРА с тканью легких играет определенную роль в патогенезе инфекционно-аллергической формы бронхиальной астмы. ПРА могут индуцировать иммунный ответ (образование аутоантител против аутоантигенов организма как бы «в обход» толерантных к аутоантигенам Т-клеток).

Перечисленные этиологические факторы приводят к утрате естественной иммунологической толерантности и иными путями. Полинуклеотиды и липополисахариды микроорганизмов могут вызы-

вать неспецифическую стимуляцию пролиферации В-клеток, которые этом случае выходят из-под контроля Т-супрессоров и начинают продуцировать аутоантитела.

Причины аутоиммунных расстройств кроются и в самой лимфоидной ткани. Так, при лучевой болезни лимфопролиферативные процессы связаны с усилением процесса мутирования лимфоидных клеток, что может привести к возникновению клона клеток способных синтезировать аутоантитела. Одна из наиболее вероятных гипотез допуска ведущую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний врожденного или приобретенно дефицита по Т-супрессорам, которые играют существенную роль в обеспечени естественной иммунологической толерантности к собственным антигенам. Дефект Т супрессоров ведет к нарушению состояния иммунологической толерантности, вследств чего из В-лимфоцитов соответствующего «запрещенного клона» образуются плазматич ские клетки, в которых начинается синтез антител к собственным антигенам. Дефект иммунной системы по Т-супрессорам могут быть следствием врожденного порока тимус или результатом перенесенных болезней, в том числе бактериальных и вирусны инфекций, а также иммунодепрессивной терапии.

В патогенезе аутоиммунных заболеваний решающую роль играют аутоантитела, об ладающие цитотоксическим или цитолитическим действием, например, на клетки кр ви. Это так называемые лекарственные цитопении, при которых формируются комплекс из аутоантигенов клеток крови и гаптенов — лекарственных веществ (амидопири барбитал, сульфаниламиды и др.). К ним вырабатываются цитотоксические антите способные при участии комплемента лизировать эритроциты, лейкоциты или тромбоци В патогенезе болезней соединительной ткани (коллагенозы) — системной красно волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита — основное значени придают образованию иммунных комплексов. При системной красной волчанке в сыворотке крови больного появляются аутоантитела против ДНК клеток разных тканей которые при взаимодействии с аутоантигеном (ДНК клеток) и адсорбции комплемент вызывают местный воспалительный процесс. Так, при волчаночном нефрите н базальной мембране гломерул происходит отложение комплекса аутоантиген–аутоантитело, что приводит к ее повреждению. При синдроме Гудпасчера образуют противолегочные и противопочечные аутоантитела, которые, поражая базальну мембрану этих органов, вызывают в них патологические изменения.

Одним из наиболее распространенных повреждающих механизмов при аутоиммунных заболеваниях являются клеточные реакции ГЗТ, которые играют ведущую роль в патогенезе ревматизма и других аутоиммунных заболеваний.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА И ГЗТ

О состоянии иммунной системы организма человека можно судить на основании дифференцированной оценки Т- и В-систем иммунитета. Для этого разработаны и внедрены в клиническую практику иммунологические тесты, используемые in vivo и in vitro.

Оценка клеточного иммунитета (Т-системы) включает определение: 1) количества Т-лимфоцитов в крови методом спонтанного розеткообразования лимфоцитов с эритроцитами барана (Е-розетки) и 2) функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием митогенов или антигена, а также по уровню продукции лимфоцитами гуморальных медиаторов клеточного иммунитета (лимфокинов) в тестах подавления миграции лейкоцитов и др.

Метод спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (тест Е-розеток)

Данный текст позволяет выявить наличие рецепторов для эритроцитов барана на поверхности Т-лимфоцитов. С этой целью исследуемые Т-лимфоциты инкубируют с эритроцитами барана, которые при наличии рецепторов адсорбируются на их

поверхности. При этом образуются розетки, представляющие собой лимфоцит, окруженный не менее чем тремя эритроцитами. Количество Е-розеток (в процентах) отражает долю Т-лимфоцитов в исследуемой популяции лимфоцитов.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)

Реакция бласттрансформации лимфоцитов применяется для тестирования клеточного иммунитета по определению изменений функциональной активности Т- и В-лимфоцитов и для выявления их специфической сенсибилизации к какому-либо антигену. Среди факторов, вызывающих бласттрансформацию лимфоцитов, различают неспецифические митогены растительного (фитогемагглютинин) или бактериального (липополисахарид, А-протеин стафилококка и др.) происхождения. На специфические антигены в РБТЛ реагируют лишь лимфоциты, предварительно к ним сенсибилизированные.

Оценка РБТЛ проводится по морфологическим и радиометрическим показателям. Морфологические показатели учитывают по изменению морфологии лимфоцитов, культивируемых в пробирке в присутствии различных стимуляторов (митогены или антигены). При этом лимфоциты превращаются в крупные пирониофильные клетки с разрыхленным ядром и базофильной цитоплазмой типа бластов. Они способны к синтезу ДНК и делению. Радиометрическая оценка результатов реакции производится по включению меченых предшественников синтеза ДНК, РНК или белка в культуре лимфоцитов.

Реакция подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ)

Данная реакция является одним из наиболее распространенных тестов для изучения активности лимфокинов. В основе РПМЛ лежит способность гранулоцитов и моноцитов крови, а также макрофагов к свободной миграции, которая тормозится под действием лимфокина. Миграцию и ее торможение под влиянием лимфокинов изучают в специальных капиллярах или на стекле под слоем агарозы. Результаты ингибиции миграции оценивают по разности площадей миграции клеток.

Оценка гуморального иммунитета (В-системы) включает определение количества В-лимфоцитов в крови с помощью теста розеткообразования лимфоцитов с эритроцитами, несущими на себе комплекс (антиэритроцитарные антитела + комплемент), с целью выявления на лимфоцитах рецепторов для комплемента и теста иммунофлюоресценции с использованием антисывороток против иммуноглобулинов человека. Функциональную активность В-лимфоцитов оценивают косвенно по уровню сывороточных иммуноглобулинов различных классов—IgG, IgM, IgA, IgE.

Тест ЕАС-розеток с эритроцитами барана, сенсибилизированными антителами и комплементом

Тест ЕАС (Е—эритроциты, А—антитела, С—комплемент) ставят аналогично тесту Е-розеток, но с предварительно сенсибилизированными эритроцитами барана. Для этого эритроциты смешивают с иммунной сывороткой и комплементом (сыворотка крови морской свинки). Количество ЕАС-розеток (в процентах) отражает долю В-лимфоцитов в исследуемой популяции лимфоцитов.

Метод определения уровней иммуноглобулинов

Данный метод представляет собой реакцию преципитации в геле по Манчини с использованием специфических антиглобулиновых сывороток против каждого класса иммуноглобулина. Оценивают результаты реакции по величине зон преципитации исследуемых иммуноглобулинов сравнительно с размерами зон стандартных проб иммуноглобулинов разных классов.

На основании результатов перечисленных тестов делают заключение о состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Для выявле-

частицах. РНГА нашла широкое применение в серодиагностике различных инфекций, а также для идентификации многих микроорганизмов благодаря очень высокой чувствительности и специфичности.

Реакция Кумбса (антиглобулиновый тест)

Реакцию используют для выявления неполных или блокирующих антител, которые образуются при различных патологических состояниях: резус-конфликте, аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, полиартрит и другие коллагенозы). Для постановки реакции необходима антиглобулиновая сыворотка (АГС), которую получают путем иммунизации кролика человеческим глобулином. В АГС содержатся бивалентные антитела к любому человеческому глобулину, в том числе и к неполным антителам. При этом одна молекула иммуноглобулина АГС будет реагировать с двумя молекулами неполных антител, адсорбированных на антигене, в результате чего произойдет видимая реакция (агглютинация или гемагглютинация), по которой можно судить о наличии в исследуемой сыворотке неполных антител.

В случае беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом в организме матери образуются неполные антитела в ответ на Rh-антигены плода. Для обнаружения этих неполных антител в пробирку с сывороткой беременной женщины вносят эритроциты (антиген), а затем АГС, в результате чего происходит гемагглютинация.

Реакция преципитации

Сущность данной реакции состоит в осаждении (преципитации) антигена (преципитиногена), находящегося в дисперсном коллоидном состоянии под воздействием специфических антител (преципитинов) в растворе электролита. Механизмы реакций агглютинации и преципитации аналогичны и соответствуют теории «решетки».

Реакция преципитации является высокочувствительным тестом, так как позволяет обнаруживать ничтожные количества антигена. Так, например, противопневмококковая сыворотка преципитирует полисахарид пневмококка при его разведении в 1 млн. раз. Такая высокая чувствительность реакции преципитации позволила использовать ее для определения антигенов по известным антисывороткам. Для этого последовательные разведения антигена наслаивают на стандартные разведения диагностической сыворотки в пробирках. Реакцию оценивают по максимальному разведению антигена, при котором наблюдается преципитация.

Реакция преципитации применяется в лабораторной практике для диагностики сибирской язвы (реакция Асколи), туляремии и других заболеваний, а также в судебно-медицинской экспертизе для определения видовой принадлежности белка, в частности белка кровяных пятен, спермы и т. д. С помощью этой реакции в санитарной практике определяют фальсификацию рыбных и мясных изделий. В биологии реакция преципитации используется для установления степени филогенетического родства различных видов животных и растений.

Феномен преципитации дает возможность изучить антигенную

структуру бактерий и сложных белков, содержащихся в сыворотке крови и тканях животных. Реакции ставят в различных модификациях: в пробирках, в геле и т. д. При постановке реакции в геле антигены и антитела, диффундируя в агар, образуют линии преципитации.

Для тонких иммунологических исследований антигенов применяется метод иммуноэлектрофореза, основанный на разделении антигенного комплекса в электрическом поле в присутствии соответствующих антисывороток. При этом каждый антиген дает зону преципитации в виде дуги с гомологичным антителом.

Реакции флоккуляции и нейтрализации токсина антитоксином

Реакция флоккуляции основана на способности токсина или анатоксина при смешивании в определенных соотношениях с антитоксической сывороткой образовывать помутнение, а затем выпадает рыхлый осадок (флоккулят). В смеси, в которой сыворотка полностью нейтрализует антиген, реакция флоккуляции наступает раньше (так называемая начальная флоккуляция). Механизм реакции флоккуляции аналогичен таковому реакции преципитации. Эта реакция применяется, в частности, для титрования противодифтерийной сыворотки; ее можно использовать и для титрования токсина и анатоксина.

Реакция нейтрализации основана на способности антитоксической сыворотки нейтрализовать действие токсина. Она применяется для титрования антитоксических сывороток и определения типа токсина. При титровании сывороток готовят последовательные разведения антитоксической сыворотки, затем к каждому разведению добавляют определенную дозу токсина, смесь выдерживают при комнатной температуре или при 37°С и вводят чувствительным животным. При определении типа токсина, например у возбудителя ботулизма, смешивают токсин с диагностической сывороткой определенного типа. Затем смесь внутривенно вводят белым мышам. При соответствии токсина и антитоксической сыворотки мыши не погибают.

Для определения наличия антитоксического иммунитета против дифтерии и скарлатины у детей используют кожные реакции Шика или Дика соответственно. Для этого в область предплечья внутрикожно вводят определенное количество (кожная доза) соответствующего токсина. Отсутствие покраснения и припухлости в месте инъекции свидетельствует о полной нейтрализации соответствующего токсина циркулирующим в организме антитоксином.

Реакция лизиса

В основе реакции лежит способность клеток, в том числе эритроцитов, бактерий, лизироваться при взаимодействии с антисывороткой в присутствии комплемента. Из реакции лизиса чаще других применяется реакция гемолиза и редко реакция бактериолиза, главным образом при дифференцировке холерных и холероподобных вибрионов.

Реакция гемолиза. Под влиянием антител и комплемента мутная взвесь эритроцитов превращается в ярко-красную прозрачную жидкость — лаковую кровь вследствие выхода гемоглобина. Реакция широко применяется в лабораторной серологической практике в качестве показателя адсорбции комплемента при постановке диагностиче-

ской реакции связывания комплемента (РСК). Для реакции гемолиз используют эритроциты барана (антиген), гемолитическую сыворотк полученную путем гипериммунизации кроликов тем же антигеном, комплемент — сыворотку крови морской свинки.

Реакция локального гемолиза в геле (реакция Ерне). Эта реакц является одним из вариантов гемолиза. Она позволяет определит число антителообразующих клеток в лимфоидных органах. Прису ствие клеток, секретирующих гемолитические антитела,— гемолиз ны, определяют по бляшкам гемолиза, возникающим в агаровом гел содержащем эритроциты, при добавлении к ним исследуемой лимфо идной ткани и комплемента. Образование бляшек наблюдается тольк вокруг тех клеток, которые секретируют антитела к эритроцитам или тому антигену, который был предварительно адсорбирован на них.

Реакция связывания комплемента (РСК)

Реакция разработана Ж. Борде и О. Жангу (1901), которые установили, что при образовании комплекса антиген — антитело происходит адсорбция комплемента. Вследствие того что этот процесс не определяется визуально, для выявления адсорбции (связывания) комплемента авторы использовали индикаторную гемолитическую систему — эритроциты барана, сенсибилизированные гемолитической антисывороткой кролика. При внесении сенсибилизированных эритроцитов в пробирку с исследуемой сывороткой, антигеном и комплементом гемолиз произойдет только при наличии свободного комплемента (реакция отрицательная). В случае, если комплемент адсорбировался на системе антиген — антитело, гемолиза не будет (реакция положительная).

РСК является одной из наиболее распространенных серологических реакций для определения природы и количества антител или антигенов ввиду своей высокой чувствительности и специфичности. Она применяется для серодиагностики бактериальных, риккетсиозных, вирусных и микоплазменных инфекционных заболеваний. Под названием «реакция Вассермана» РСК нашла широкое применение для серодиагностики сифилиса. Ее универсальность состоит в том, что она может быть использована для определения не только микробных антигенов, но и других белков любого происхождения.

Реакция иммобилизации

Способность антисыворотки вызывать иммобилизацию подвижных микроорганизмов связана со специфическими антителами, которые проявляют свое действие в присутствии комплемента. Иммобилизующие антитела обнаружены при сифилисе, холере и некоторых других инфекционных заболеваниях. Это послужило основанием для разработки реакции иммобилизации трепонем, которая по своей чувствительности и специфичности превосходит другие серологические реакции, используемые при лабораторной диагностике сифилиса.

Опсонофагоцитарная реакция

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивают по интенсивности захвата ими тест-бактерий, в качестве которых

используют стандартную культуру стафилококка или культуру возбудителя конкретной инфекции. Для количественной оценки фагоцитарной активности рассчитывают фагоцитарный показатель — среднее количество захваченных бактерий на один лейкоцит и процент фагоцитирующих клеток. О наличии антител опсонинов в сыворотке крови судят по повышению его фагоцитарной активности, о чем свидетельствует опсонический индекс — отношение фагоцитарного числа иммунной сыворотки к фагоцитарному числу нормальной сыворотки. Диагностическое применение опсонофагоцитарной реакции ограничено вследствие ее трудоемкости.

Реакция нейтрализации вирусов

В сыворотке крови иммунизированных людей или перенесших вирусное заболевание обнаруживают антитела, способные нейтрализовать инфекционные свойства вируса. Эти антитела обычно выявляются при смешивании иммунной сыворотки с соответствующим вирусом с последующим введением этой смеси восприимчивым лабораторным животным или заражением культуры клеток. На основании выживания животного в первом случае или отсутствия цитопатического действия вируса во втором судят о нейтрализующей силе антител. Реакция широко применяется в вирусологии для определения вида (типа) возбудителя и титра вируснейтрализующих антител.

Реакция торможения гемагглютинации

Как уже отмечалось, многие вирусы (ортомиксовирусы, арбовирусы и др.) могут адсорбироваться на поверхности эритроцитов. Это изменяет поверхностные структуры и приводит к агглютинации эритроцитов. Реакция гемагглютинации не является иммунологической, поскольку она протекает без участия антисыворотки.

РТГА основана на способности антисыворотки подавлять вирусную гемагглютинацию, так как нейтрализованный вирус не агглютинирует эритроциты.

РТГА широко применяется для серодиагностики вирусных инфекций с целью обнаружения специфических антигемагглютининов и для идентификации многих вирусов по их гемагглютининам (антигенам).

Реакции, протекающие с участием меченых антигенов или антител

В настоящее время широкое применение получили серологические реакции, в которых участвуют меченые антигены или антитела. К ним относятся реакции иммунофлюоресценции, радиоиммунный и иммуноферментативный методы. По своей чувствительности они превосходят все описанные выше серологические реакции.

Реакция иммунофлюоресценции (Кунса). Для выявления микробных антигенов в тканях или патологическом материале можно использовать меченую диагностическую сыворотку, содержащую антитела к определенным видам (вариантам) микроорганизмов (бактериям, вирусам и др.). Метку антител производят флюорохромами (изотиоцианат флюоресцеина и др.). Меченую антисыворотку наносят на фиксированный мазок, приготовленный из исследуемого материала. После

тщательного промывания мазка на нем останутся только антите связавшиеся с антигеном, которые дают характерное свечение п люминесцентной микроскопии (прямой метод).

В связи с трудностями, которые встречаются при приготовлен широкого набора флюоресцирующих специфических сывороток, бол доступным является непрямой метод Кунса. Его постановка требу лишь одной флюоресцирующей сыворотки — антиглобулиново содержащей антитела против кроличьих глобулинов, так как больши ство диагностических сывороток приготовляется путем иммунизаци кроликов. При образовании комплекса антиген — антитело флюоресц рующие антиглобулиновые антитела фиксируются на нем. Реакци Кунса является методом экспресс-диагностики, который по сво чувствительности и специфичности не уступает другим иммунологич ским реакциям.

Иммуноферментативный метод. Метод основан на использовани конъюгатов, состоящих из фермента, ковалентно связанного с антит ном или с антителами. Применяются различные варианты данно метода в зависимости от использованного фермента (кислая фосфатаз пероксидаза или др.) и системы антиген — антитело.

Для определения антител в сыворотке крови известный антиге фиксируют на твердофазном носителе (полистироловая или поливинил вая пластина) и наносят на него исследуемую сыворотку. Смес инкубируют определенное время. Затем ее отмывают от несвязавшегося антигена и обрабатывают антисывороткой (антииммуноглобулином) меченной ферментом. По сохранившейся активности фермента, кото рая пропорциональна количеству связавшегося антитела, судят о результатах реакции.

Чтобы определить антиген, диагностическую антисыворотку наносят на полистироловую пластину, добавляют к ней исследуемый антиген, отмывают, а затем обрабатывают той же антисывороткой, меченной ферментом. Как и в первом случае, по сохранившейся активности фермента учитывают результаты реакции. Активность фермента измеряют колориметрически путем добавления к реагентам специфического субстрата. Данный метод обладает высокой чувстви тельностью и по технике постановки проще иммунофлюоресцентного, особенно радиоиммунного метода.

Радиоиммунный метод. Используют очищенные и концентриро ванные антигены и антитела, меченные радионзотопом (напри мер, ^{125}I). Он применяется для выявления как антител, так и антиге нов. В первом случае к исследуемой сыворотке добавляют определенное количество известного меченого антигена. Титр искомых антител в сыворотке устанавливают по убыли свободного меченого антигена.

Для выявления антигена исследуемый материал смешивают со специфической диагностической антисывороткой, а затем через опреде ленное время вносят гомологичный меченый антиген. Если меченый антиген останется свободным, реакция считается положительной, поскольку исследуемый антиген связался с гомологичной диагностиче ской сывороткой. Уменьшение количества меченого антигена в смеси свидетельствует об его взаимодействии с диагностической сывороткой. При отрицательной реакции произойдет полное связывание меченого антигена с гомологичной диагностической сывороткой.

Радиоиммунный метод в 35 раз чувствительнее РСК и в 10 раз РНГА. В настоящее время метод используется для лабораторной диагностики некоторых вирусных инфекций, главным образом вирусного гепатита, а также для измерения концентраций гормонов, лекарственных препаратов в крови. Его применение ограничивается сложностью работы с радиоизотопами в обычных диагностических лабораториях.

ВАКЦИНЫ, ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Вакцины, иммунные сыворотки и иммуноглобулины имеют исключительно важное значение для специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Применение этих препаратов спасло многие миллионы человеческих жизней. Этими величайшими достижениями микробиологической науки гордится вся медицина, а благодарное человечество свято хранит память о тех исследователях, которые разработали теоретические основы и практические приемы специфической профилактики и терапии инфекционных болезней. Основоположниками специфической профилактики были Э. Дженнер, Л. Пастер, И. И. Мечников, П. Эрлих и др.

Вакцины

Вакцинами, по предложению Л. Пастера, названы все прививочные препараты, получаемые из микроорганизмов, их антигенов и токсинов, которые применяются для активной иммунизации людей и животных с профилактическими и лечебными целями. Это название было дано в честь Э. Дженнера, впервые получившего вакцину против оспы с использованием инфекционного материала от коровы (vaccina — коровья).

Вакцины готовят из специально отобранных штаммов микроорганизмов, которые называют вакцинными. Эти штаммы прежде всего должны обладать полноценными иммуногенными свойствами и обеспечивать образование достаточного количества антител в организме человека.

Современная биотехнология приготовления вакцин включает ряд этапов, которые предусматривают накопление значительных количеств микробной массы или токсина, соответствующих десяткам и сотням тысяч прививочных доз. Вакцинные штаммы бактерий выращивают на специальной питательной среде при оптимальных температурных и других условиях в реакторах при непрерывной аэрации и перемешивании питательной среды или в установках, обеспечивающих непрерывное обновление питательной среды и удаление получаемого продукта. Анаэробные клостридии — продуценты токсинов — выращивают в специально оборудованных реакторах в отсутствие кислорода.

При изготовлении риккетсиозных и вирусных вакцин накопление микробной массы производят в куриных эмбрионах или культурах клеток. Наиболее приемлемы диплоидные клетки человека, так как они менее опасны в отношении контаминации онкогенными вирусами и микоплазмами.

Большинство вакцин выпускается в форме лиофилизированных препаратов, т. е. высушенных из замороженного состояния в глубоком

тщательного промывания мазка на нем останутся только антите связавшиеся с антигеном, которые дают характерное свечение п люминесцентной микроскопии (прямой метод).

В связи с трудностями, которые встречаются при приготовлен широкого набора флюоресцирующих специфических сывороток, бо доступным является непрямой метод Кунса. Его постановка треб лишь одной флюоресцирующей сыворотки — антиглобулинов содержащей антитела против кроличьих глобулинов, так как больш ство диагностических сывороток приготовляется путем иммунизац кроликов. При образовании комплекса антиген — антитело флюоресц рующие антиглобулиновые антитела фиксируются на нем. Реакц Кунса является методом экспресс-диагностики, который по сво чувствительности и специфичности не уступает другим иммунологи ским реакциям.

Иммуноферментативный метод. Метод основан на использовани конъюгатов, состоящих из фермента, ковалентно связанного с антит ном или с антителами. Применяются различные варианты данног метода в зависимости от использованного фермента (кислая фосфата пероксидаза или др.) и системы антиген — антитело.

Для определения антител в сыворотке крови известный антиге фиксируют на твердофазном носителе (полистироловая или поливинил вая пластина) и наносят на него исследуемую сыворотку. Смес инкубируют определенное время. Затем ее отмывают от несвязавшегося антигена и обрабатывают антисывороткой (антииммуноглобулином меченной ферментом. По сохранившейся активности фермента, кото рая пропорциональна количеству связавшегося антитела, судят о результатах реакции.

Чтобы определить антиген, диагностическую антисыворотку наносят на полистироловую пластину, добавляют к ней исследуемый антиген, отмывают, а затем обрабатывают той же антисывороткой меченной ферментом. Как и в первом случае, по сохранившейся активности фермента учитывают результаты реакции. Активность фермента измеряют колориметрически путем добавления к реагентам специфического субстрата. Данный метод обладает высокой чувстви тельностью и по технике постановки проще иммунофлюоресцентного, особенно радиоиммунного метода.

Радиоиммунный метод. Используют очищенные и концентрированные антигены и антитела, меченные радиоизотопом (например, ^{125}I). Он применяется для выявления как антител, так и антигенов. В первом случае к исследуемой сыворотке добавляют определенное количество известного меченого антигена. Титр искомых антител в сыворотке устанавливают по убыли свободного меченого антигена.

Для выявления антигена исследуемый материал смешивают со специфической диагностической антисывороткой, а затем через определенное время вносят гомологичный меченый антиген. Если меченый антиген останется свободным, реакция считается положительной, поскольку исследуемый антиген связался с гомологичной диагностической сывороткой. Уменьшение количества меченого антигена в смеси свидетельствует об его взаимодействии с диагностической сывороткой. При отрицательной реакции произойдет полное связывание меченого антигена с гомологичной диагностической сывороткой.

Радиоиммунный метод в 35 раз чувствительнее РСК и в 10 раз РНГА. В настоящее время метод используется для лабораторной диагностики некоторых вирусных инфекций, главным образом вирусного гепатита, а также для измерения концентраций гормонов, лекарственных препаратов в крови. Его применение ограничивается сложностью работы с радиоизотопами в обычных диагностических лабораториях.

ВАКЦИНЫ, ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Вакцины, иммунные сыворотки и иммуноглобулины имеют исключительно важное значение для специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний. Применение этих препаратов спасло многие миллионы человеческих жизней. Этими величайшими достижениями микробиологической науки гордится вся медицина, а благодарное человечество свято хранит память о тех исследователях, которые разработали теоретические основы и практические приемы специфической профилактики и терапии инфекционных болезней. Основоположниками специфической профилактики были Э. Дженнер, Л. Пастер, И. И. Мечников, П. Эрлих и др.

Вакцины

Вакцинами, по предложению Л. Пастера, названы все прививочные препараты, получаемые из микроорганизмов, их антигенов и токсинов, которые применяются для активной иммунизации людей и животных с профилактическими и лечебными целями. Это название было дано в честь Э. Дженнера, впервые получившего вакцину против оспы с использованием инфекционного материала от коровы (vaccina — коровья).

Вакцины готовят из специально отобранных штаммов микроорганизмов, которые называют вакцинными. Эти штаммы прежде всего должны обладать полноценными иммуногенными свойствами и обеспечивать образование достаточного количества антител в организме человека.

Современная биотехнология приготовления вакцин включает ряд этапов, которые предусматривают накопление значительных количеств микробной массы или токсина, соответствующих десяткам и сотням тысяч прививочных доз. Вакцинные штаммы бактерий выращивают на специальной питательной среде при оптимальных температурных и других условиях в реакторах при непрерывной аэрации и перемешивании питательной среды или в установках, обеспечивающих непрерывное обновление питательной среды и удаление получаемого продукта. Анаэробные клостридии — продуценты токсинов — выращивают в специально оборудованных реакторах в отсутствие кислорода.

При изготовлении риккетсиозных и вирусных вакцин накопление микробной массы производят в куриных эмбрионах или культурах клеток. Наиболее приемлемы диплоидные клетки человека, так как они менее опасны в отношении контаминации онкогенными вирусами и микоплазмами.

Большинство вакцин выпускается в форме лиофилизированных препаратов, т. е. высушенных из замороженного состояния в глубоком

вакууме. Это обеспечивает их длительное сохранение без поте биологической активности.

Каждая серия получаемой вакцины в производственных услова подвергается тщательному контролю согласно регламенту, преж всего на стерильность, иммуногенность и реактогенность.

Различают живые, убитые и химические вакцины и анатоксин

Живые вакцины. Вакцины этого типа приготавливают специально полученных вакцинных штаммов микроорганизмов с рез ослабленной вирулентностью и хорошо сохранившимися иммуногенны ми свойствами.

Впервые живая вакцина была получена Э. Дженнером в кон XVIII века для профилактики оспы у человека. Не зная о существовани микроорганизмов, Э. Дженнер использовал в качестве прививочног материала гной из пустул, образовавшихся на руках доярок обслуживающей больных оспой коров. Эта вакцина явилась счастливо находкой, поскольку вирус коровьей оспы обладает идентичным антигенными свойствами с вирусом натуральной оспы человека, н маловирулентен.

Большинство вакцинных штаммов бактерий и вирусов получен путем селекции спонтанных мутантов из обычных бактериальных ил вирусных популяций при культивировании их в определенных условиях Все эти мутанты должны обладать двумя общими признаками — резк сниженной вирулентностью и выраженными иммуногенными свойства ми. Таким образом были получены Л. Пастером вакцинный штам вируса бешенства (virus fixe), а также вакцинные штаммы микобакте рий туберкулеза (штамм БЦЖ А. Кальметта и К. Герена), бактерий туляремии (штамм Н. А. Гайского), бактерий чумы (штамм EV Г. Жирара и Дж. Робика), бацилл сибирской язвы (штамм СТИ Н. Н. Гинсбурга) и др. Путем селекции мутантов вируса полиомиелита в культуре клеток А. Сейбин получил вакцинный штамм данного вируса, из которого в СССР А. А. Смородинцевым и М. П. Чумаков ым была приготовлена живая вакцина против полиомиелита. Анало гичным образом А. А. Смородинцевым и др. были получены мутанты вирусов гриппа, кори, паротита, из которых готовят соответствующие живые противовирусные вакцины.

В отличие от убитых живые вакцины создают более напряженный иммунитет, так как по существу они воспроизводят легко протекающий, не всегда уловимый инфекционный процесс, при котором функционируют все те же механизмы, которые участвуют в формировании постинфекционного иммунитета. При этом напряженность поствакцинального иммунитета зависит как от качества живой вакцины, так и от реактивности иммунной системы организма.

Широкое применение живой оспенной вакцины позволило ликвидировать оспу во всем мире к 1979 г. В СССР производятся большие работы по приготовлению живых вакцин с целью ограничения и ликвидации ряда инфекционных заболеваний. Массовая вакцинация детей против полиомиелита, кори и паротита позволила поставить задачу полной ликвидации этих заболеваний в ближайшем будущем в пределах нашей страны.

В настоящее время живые вакцины используются для профилактики

вирусных, риккетсиозных и бактериальных инфекций (бешенство, желтая лихорадка, полиомиелит, грипп, корь, паротит, сыпной тиф, сибирская язва, чума, туляремия и др.).

Убитые вакцины. Данный тип вакцин представляет собой суспензию убитых микроорганизмов в растворе натрия хлорида. Их готовят из соответствующих видов микробов, обладающих максимально выраженными иммуногенными свойствами. Инактивация вакцины проводится разными методами — высокой температурой, УФ-лучами, ультразвуком, химическими веществами (формалин, фенол, спирт и др.) — в условиях, исключающих денатурацию антигенов бактериальной клетки или вирусной частицы.

К убитым вакцинам относятся вакцины против брюшного тифа и паратифов, холеры, коклюша, гриппа, клещевого энцефалита и др.

Химические вакцины. Их готовят из отдельных антигенных компонентов микробной клетки, которая, как уже отмечалось, содержит большое количество различных антигенов. Однако не все они в одинаковой степени способствуют формированию иммунитета. В связи с этим возникла мысль об извлечении из микробной клетки тех антигенов, которые обладают наиболее выраженными иммуногенными свойствами: например, О-антигена из сальмонелл брюшного тифа и паратифов, Vi-антигена из сальмонелл брюшного тифа, протективного антигена из бацилл сибирской язвы.

Для получения антигенов применяют различные химические методы. Однако при введении подобных антигенов в организм они быстро рассасываются и не обеспечивают необходимого длительного иммуногенного раздражения. Поэтому к ним добавляют различные адъюванты (adjuvans — помогающий, поддерживающий). В качестве адъювантов применяют гидрат окиси алюминия, алюминиево-калиевые квасцы, кальция хлорид, минеральные и животные масла и др.

Наиболее широко используются химические вакцины, полученные из брюшнотифозных и паратифозных бактерий, бацилл сибирской язвы.

Анатоксины. Иммунитет при ряде заболеваний (дифтерия, столбняк, ботулизм и др.) носит преимущественно антитоксический характер. Поэтому для профилактики данных заболеваний вызывают образование не антимикробного, а антитоксического иммунитета. Г. Рамоном был разработан метод приготовления анатоксина (ana — обратно). Он заключается в добавлении к токсину небольшого количества формалина (0,3—0,4%) и выдерживании его при температуре 37°С в течение 30—32 дней. В результате такой обработки токсин утрачивает ядовитость, но сохраняет иммуногенные свойства. Установлено, что механизм превращения токсина в анатоксин связан с двумя процессами: стабилизацией лабильного участка молекулы экзотоксина, ответственной за его антигенность и иммуногенность, и блокированием токсофорных групп. Анатоксины очищают от балластных белков питательной среды и адсорбируют на депонирующих веществах (гидрат окиси алюминия, фосфат алюминия и др.). В настоящее время выпускают столбнячный, дифтерийный, ботулинический и другие анатоксины.

По количеству содержащихся в вакцине антигенов различают

моновакцины, приготовленные из одного возбудителя или антиг на, дивакцины содержат два антигена, тривакцины — три антиге и т. д. Вакцины, содержащие антигены против нескольких инфекци называются поливакцинами.

Ассоциированные вакцины готовят из антигенов различны бактерий и анатоксинов. Например, дифтерийно-коклюшная вакци содержит дифтерийный анатоксин и убитые бактерии коклюш В ассоциированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакци (АКДС) добавляют столбнячный анатоксин. Ассоциированная тиф паратифозная вакцина содержит О-антигены бактерий брюшного тиф и паратифов и столбнячный анатоксин.

Аутовакцина — особый вид вакцин. Ее готовят из микробов выделенных от больного, и используют для лечения только дан ного больного. Чаще всего аутовакцины применяются для лечени хронических инфекций, вызванных стафилококками и другими бактери ями.

Принципы применения вакцин. Напряженность иммунитета пр вакцинации взрослых и детей зависит от состояния иммунной системы организма, а также места, кратности и интервалов введения вакцин Вакцинацию проводят различными путями: накожно, внутрикожно подкожно, энтерально, на слизистую оболочку носа, аэрогенно и комбинированными методами. Безболезненным методом введения который наиболее предпочтителен при иммунизации детей, является энтеральный способ. Широко используют в последнее время безы гольный внутрикожный метод введения вакцин, который совершенно безболезнен.

Живые вакцины вводят чаще однократно (вакцина против паротита, полиомиелита и др.) или с последующей ревакцинацией (вакцины БЦЖ, против кори и др.). При употреблении некоторых видов вакцин даже с созданием депо однократное введение антигена не обеспечивает напряженного иммунитета, поэтому проводят ревакцинацию через определенные интервалы. Дозы антигена, условия и правила хранения вакцин указаны в специальных инструкциях, прилагаемых ко всем бактерийным препаратам.

В связи с тем что искусственный иммунитет после вакцинации сохраняется сравнительно недолго, прививки против одного и того же заболевания проводят неоднократно.

Вакцины применяют главным образом для профилактики инфекционных заболеваний: некоторые из них (вакцины против полиомиелита, АКДС и др.) — в обязательном порядке, другие — только по эпидемическим показаниям среди ограниченных групп населения, которым угрожает опасность заражения (вакцина против клещевого энцефалита, туляремии и т. д.).

Для лечебных целей (вакцинотерапия) вакцины используют при хронических, вяло протекающих заболеваниях: фурункулез и другие стафилококковые инфекции, хроническая гонорея, бруцеллез и др. В этих случаях применяют стафилококковую аутовакцину, стафилококковый анатоксин, гонококковую, бруцеллезную убитые вакцины. Их лечебный эффект связан со стимуляцией иммунной системы и десенсибилизацией организма.

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины

В процессе инфекционного заболевания, особенно в период выздоровления, в сыворотке крови больного появляются антитела, губительно действующие на микробы или нейтрализующие их токсические продукты. Однако накопление достаточного количества антител наблюдается в большинстве случаев не ранее чем через 3—4 нед после начала заболевания. Введение специфических антител в начальной стадии заболевания (серотерапия) или при непосредственной угрозе заражения (серопрофилактика) облегчает течение болезни в первом случае или предупреждает ее возникновение во втором.

Иммунные сыворотки, содержащие специфические антитела, получают путем многократной иммунизации (гипериммунизации) лошадей или других животных, у которых можно взять сравнительно большое количество крови. Кроме того, сыворотка крови лошадей менее токсична для человека, чем сыворотка других животных. Доза и кратность инъекций устанавливается для каждого антигена в зависимости от его токсичности и иммуногенности. Вначале животному вводят подкожно небольшие дозы антигена. При последующих инъекциях дозу антигена увеличивают. Иммунизацию прекращают после того, как животное перестанет реагировать повышением титра антител на повторное введение антигена.

После окончания иммунизации (через 10—12 дней) производят кровопускание. Из крови получают сыворотку, которую консервируют, проверяют на стерильность, безвредность, количество белка, прозрачность. Приготовленные таким методом нативные лечебные сыворотки содержат балластные белки, которые при введении человеку могут вызвать довольно тяжелые реакции (повышение температуры тела, боли) и сенсибилизацию организма. Для устранения этих осложнений разработаны методы концентрации сывороток и их очистки от альбуминов и других балластных белков путем осаждения аммония сульфатом, электрофорезом, ферментативным гидролизом, спиртоводными осадителями при низкой температуре и т. д.

По механизму действия и в зависимости от свойств антител лечебные сыворотки подразделяют на две группы: антитоксические и антимикробные. Первые обезвреживают белковые токсины бактерий, вторые воздействуют на сами микроорганизмы.

Антитоксические сыворотки выпускают с определенным содержанием антитоксинов, измеряемым в международных единицах (МЕ). Они обладают способностью нейтрализовать циркулирующие в организме токсины бактерий (например, возбудителей дифтерии, столбняка, анаэробной инфекции, ботулизма). Чем раньше от момента заражения вводят сыворотку, тем эффективнее ее действие. При запоздалом введении сыворотки, когда токсин соединился с клетками и вызвал в них необратимые изменения, лечебный эффект проявляется в меньшей степени или отсутствует.

Сыворотку в организм человека вводят разными путями. Наиболее распространены внутримышечный и внутривенный способы введения. Дозы сыворотки определяют в зависимости от сроков ее введения от начала заболевания, состояния больного и клинического течения инфекционного заболевания. В некоторых случаях антитоксические

сыворотки используют для профилактических целей, например при непосредственной опасности заражения столбняком или анаэробной раневой инфекцией в случае ранений и попадания в раны пыли или почвы во время войны, на производстве, в быту.

Нативные антимикробные сыворотки в течение последних десятилетий утратили свое практическое значение вследствие сравнительно низкой эффективности и высокой аллергизирующей способности. В настоящее время нативные антимикробные сыворотки используют для получения иммуноглобулинов. Иммуноглобулины приготовляют из сыворотки крови доноров, не иммунизированных или иммунизированных против различных болезней (гомологичные иммуноглобулины), а также из сыворотки гипериммунизированных животных (гетерологичные иммуноглобулины) методом водно-спиртового осаждения γ-глобулиновой фракции на холоду.

Иммуноглобулины широко применяются для профилактики и лечения коклюша, скарлатины, кори, гриппа, вирусного гепатита и других инфекций у взрослых и детей. С этими же целями используют сывороточный полиглобулин (СПГ), содержащий смесь иммуноглобулинов к различным антигенам. Вводят иммуноглобулины в организм в небольших дозах (1—2 мл). Все иммуноглобулины, так же как нативные сыворотки, обладают аллергизирующим свойством, хотя оно выражено у них в меньшей степени.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Задолго до открытия роли микроорганизмов в этиологии инфекционных процессов предпринимались чисто эмпирические попытки изыскания разного рода химических средств для лечения инфекционных заболеваний.

В 1885 г. П. Эрлих сформулировал основную идею химиотерапии, заключающуюся в том, что клетки избирательно взаимодействуют с определенными химическими веществами благодаря наличию у них специфического рецепторного аппарата.

Непосредственным толчком, позволившим П. Эрлиху сформулировать свою концепцию, послужили его исследования, связанные с окраской клеток и тканей организма людей разными красителями. При этом им была установлена избирательная способность метиленового синего окрашивать малярийного плазмодия и не фиксироваться клетками макроорганизма. Рецепторная теория П. Эрлиха сыграла выдающуюся роль в развитии химиотерапии и иммунологии. Ее отдельные положения неоднократно подвергались критике, но затем под давлением экспериментальных фактов находили все новые и новые подтверждения и в настоящее время уже на молекулярном уровне завоевали всеобщее признание.

Синтез антитрипаносомных препаратов. Первым объектом «химического нападения» П. Эрлих избрал трипаносомы — возбудители сонной болезни, распространенной в Африке. В сравнительно короткий срок он установил трипаноцидную активность

бензидиновых красителей. Путем изменения химического состава одного из этих красителей П. Эрлих получил трипановый красный, оказывающий трипаноцидное действие на некоторые трипаносомы только в организме мышей и неактивного in vitro. Вскоре в Институте Пастера в Париже синтезируется более активный препарат трипановый синий. Эти работы представляют интерес, поскольку они дали возможность сформулировать принципиально важные положения для дальнейшего направленного поиска химиотерапевтических веществ: ввести понятие о химиотерапевтическом индексе и на примере трипаносом показать, что действие красителя может проявляться только in vivo и не проявляться вне организма животного, а также установить появление устойчивых к красителю клеток трипаносом.

В настоящее время химиотерапевтический индекс также используют для оценки любого химиотерапевтического препарата. Он равняется частному от деления терапевтической дозы препарата, уничтожающей возбудителя, на максимально переносимую организмом дозу:

$$\text{Химиотерапевтический индекс} = \frac{\text{Минимальная терапевтическая доза}}{\text{Максимально переносимая доза}}.$$

Если индекс меньше единицы, препарат может быть практически использован для дальнейшего испытания; если индекс больше единицы, то введение препарата в организм сопровождается токсическими явлениями. Такой препарат нельзя применять для лечения соответствующих инфекций.

Синтез антиспирохетных препаратов. Дальнейшие изыскания трипаноцидных препаратов привели П. Эрлиха к открытию антитрипаносомной активности атоксила — мышьякового аналога сульфаниловой кислоты, обладающего высокой токсичностью. Для усиления его трипаноцидных и снижения токсических свойств была проведена большая работа по синтезу различных производных данного соединения. В процессе этой работы П. Эрлих провел испытание синтезированных им веществ не только на мышах, зараженных трипаносомами, но и на мышах, инфицированных спирохетами. Нужны были спирохетоцидные препараты, которые можно было бы использовать для лечения сифилиса. В те годы сифилис был широко распространен в европейских странах и для его лечения применяли малоэффективные, но сильно ядовитые соединения ртути. Исходным соединением для этих исследований явилась параоксифениларсоновая кислота, активная при мышином спирохетозе. Она была получена из атоксила путем замены NH_2-группы на OH-группу.

Дальнейшие поиски позволили получить новый препарат—диоксидиаминоарсенобензол и его солянокислую соль (препарат № 606, названный сальварсаном), а несколько позже — более устойчивый его аналог (препарат № 914, или неосальварсан). Это было первое химиотерапевтическое соединение, которое успешно применялось для лечения сифилиса в течение нескольких десятилетий. Вскоре оказалось, что сальварсановые препараты действуют не только на бледную трепонему, но и на другие спирохеты—возбудители возвратного тифа и фрамбезии (тропического спирохетоза). Синтезом неосальварсана был завершен первый период в развитии химиотерапии, который подтвердил правильность теоретической концепции П. Эрлиха и привлек внимание исследователей к синтезу новых противомикробных соединений. В результате дальнейшей работы были получены новые препараты для лечение трипаносомных инфекций, нейросифилиса (в отношении которого неосальварсан оказался малоэффективным), малярии и многочисленных бактериальных инфекций.

Синтез противомалярийных (плазмоцидных) препаратов. Поиски синтетических заменителей хинина были начаты в Германии и во Франции в начале 20-х годов XX века. Немецким химикам удалось синтезировать первый заменитель хинина — плазмохин. Вскоре были синтезированы родственные соединения, превосходящие по своей активности плазмохин. В СССР работы по синтезу противомалярийных препаратов начались также в 20-х годах, а в начале 30-х годов О. Ю. Магидсон и сотр. синтезировали ряд хинолиновых производных, лучший из которых, названный плазмоцидом, был выпущен в качестве противомалярийного средства. Однако плазмоцид, как и плазмохин, наряду с некоторыми преимуществами перед хинином имел ряд недостатков. В частности,

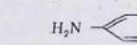
он действовал только на половые формы (гаметоциты) плазмодия малярии и не б
вен в отношении бесполых форм — шизонтов.

В 1932 г. в Германии синтезировали атебрин. Вскоре в СССР Л. И. Кнун
В. В. Челинцевым было установлено, что атебрин является производным ак
который под названием «акрихин» стал выпускаться советской фармацевт
промышленностью. В отличие от плазмоцида он действовал только на шизонты.
40-х годов были синтезированы новые, более эффективные, противомала
препараты. Из них широкое распространение получили производные аминохи
(делагил, или хлорохин). Однако и эти препараты, так же как и акрихин, оказались
ными только в отношении шизонтов.

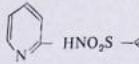
Синтез антибактериальных препаратов. Поиски антибактериал
средств среди азокрасителей показали перспективность синтеза хр
динподобных красителей, противострептококковые свойства кот
были известны ранее. В 1932 г. Г. Домагк с сотр. синтезирова
Германии сульфаниламидные производные этого красителя, из кото
сульфамид хризоидина (пронтозил) оказывал наиболее выраже
антистрептококковое действие. Вскоре в СССР был налажен вы
аналогичного соединения, названного красным стрептоцидом. Изуче
механизма действия пронтозила показало, что его противостреп
кковая активность связана не со всей молекулой, а только
сульфаниламидом.

Сульфаниламид оказался наиболее эффективным препаратом
лечении стрептококковой инфекции, в том числе и стрептококков
сепсиса. В СССР он выпускается под названием «стрептоцид».

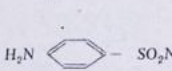
Ограниченное число микробных видов, чувствительных к стрепт
циду, и другие его недостатки стимулировали изыскание нов
сульфаниламидных препаратов. В результате проведенных в разны
странах исследований были синтезированы многие производны
сульфаниламида. Наиболее эффективным оказался сульфидин. Наряду
сульфидином был получен амид парасульфокислоты фенилсульфам
да — дисульфан, или дисулон, который оказался наиболее активным
отношении гонококков и дизентерийных бактерий, а затем норсульфа
зол (сульфатиазол), не уступающий по своей активности сульфидину
отношении гонококков, стрептококков и пневмококков и превосходя
щий его действие на стафилококки и кишечную палочку. В СССР он
выпускается под названием «норсульфазол». Почти одновременно с
сульфатиазолом было налажено производство его производных —
сульфаметилтиазола, или сульфазола, и позднее сульфазина (сульфапи-
римидина), которые оказались высокоактивными в отношении некото-
рых кишечных бактерий и гноеродных кокков.



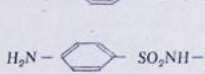
Сульфаниламид



Сульфапиридин (сульфидин)



Норсульфазол (сульфатиазол)



Сульфазин (сульфапиримидин)

Клиническое применение нашли также сульфаниламидные производные ацетамида — уросульфан, который оказывает антибактериальное действие в отношении стафилококков, кишечной палочки, вызывающих циститы, пиелиты, а также производные сульфамидметоксипиримидина — сульфамонометоксин и сульфадиметоксин, антибактериальный спектр которых близок к таковому норсульфазола, и некоторые другие.

Механизм антибактериального действия сульфаниламида. Попытки изучить механизм действия сульфаниламидов на питательных средах вначале оказались безуспешными, в результате чего был сделан неправильный вывод об их исключительной активности in vivo. Однако в дальнейших исследованиях было установлено, что потеря активности сульфаниламида in vitro связана с наличием в питательной среде антисульфаниламидных веществ, препятствующих проявлению его антибактериальных свойств.

Одним из таких антисульфаниламидных соединений является парааминобензойная кислота (ПАБК), добавление которой к питательной среде снимает бактериостатическое действие сульфаниламида. Таким образом, механизм антибактериального действия сульфаниламида заключается в его способности блокировать включение ПАБК в молекулу фолиевой кислоты.

Бактерии, неспособные синтезировать фолиевую кислоту, являющуюся жизненно важным для них коферментом, могут получить ее в готовом виде из питательной среды или из клеток хозяина в условиях организма человека. Этим объясняется избирательное действие сульфаниламида только на те бактерии, которые самостоятельно синтезируют фолиевую кислоту.

Антиметаболиты. Парааминобензойная кислота не является единственным универсальным ростовым фактором бактерий. К таким факторам относятся также биотин, никотиновая кислота и ее амид, пантотеновая кислота, а также тиамин, рибофлавин и др. Антиметаболиты, являющиеся конкурентами какого-либо из перечисленных ростовых веществ, оказывают бактериостатическое действие только на те бактерии, для которых данное соединение жизненно необходимо. Так, например, при блокировании синтеза никотиновой кислоты или никотинамида у стафилококков, микобактерий туберкулеза они утрачивают способность к размножению. Это достигается с помощью антиметаболитов никотиновой кислоты, которыми являются сульфаналог никотиновой кислоты, оказывающей бактериостатическое действие на стафилококки, а также гидразиды никотиновой кислоты — тубазид, фтивазид и др., оказывающие аналогичное действие на микобактерии туберкулеза (табл. 8).

Известные в настоящее время антиметаболиты можно разделить на группы: аналоги витаминов (сульфаниламиды), аналоги аминокислот, аналоги азотистых оснований (тиоурацил, фторурацил, йодурацил, йоддеоксиуридин и др.).

Антиметаболиты явились одним из наиболее эффективных средств, использованных для изучения синтеза белков, нуклеиновых кислот и витаминов (группы В и др.) в бактериальных клетках и в клетках высших организмов. Однако они нашли сравнительно ограниченное

применение в химиотерапии инфекционных болезней, что объясняется рядом причин, в частности однотипностью биохимических реакций, протекающих в бактериальных клетках и высших организмах. Поэтому один и тот же антиметаболит будет блокировать образование продуктов, необходимых как бактериям, так и клеткам человека. Кроме того, в организме хозяина может оказаться значительное количество различных промежуточных или конечных продуктов, которые используются бактериальной клеткой, у которой нарушены пути синтеза данных соединений. Наличие упомянутых продуктов снимает бактериостатическое действие соответствующего антиметаболита in vivo.

АНТИБИОТИКИ

Общая характеристика

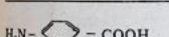
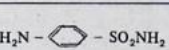
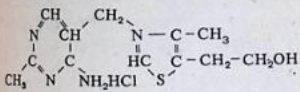
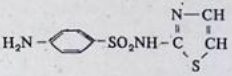
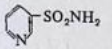
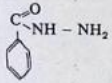
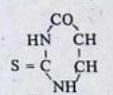
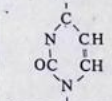
В 1942 г. появился термин «антибиотики», которым, по предложению З. Ваксмана, стали обозначать образуемые различными микроорганизмами химические вещества, способные подавлять рост и вызывать гибель определенных бактерий. Более полным является определение антибиотиков как высокоактивных метаболических продуктов микроорганизмов, избирательно подавляющих рост различных бактерий и некоторых опухолей. Впоследствии к антибиотикам отнесли вещества растительного происхождения, названные фитонцидами, а также вещества, выделенные из животных тканей (эритроцитов, печени и др.). Последние правильнее рассматривать как неспецифические факторы иммунитета.

Появление термина «антибиотики» было связано с получением и внедрением в лечебную практику нового химиотерапевтического препарата пенициллина, активность которого в отношении патогенных кокков и других бактерий значительно превосходила действие сульфаниламида.

Идея антибиотикотерапии родилась задолго до открытия пенициллина. Ее истоками явились антагонистические взаимоотношения между микроорганизмами, когда один из них в процессе своей жизнедеятельности подавляют рост других. Первые наблюдения микробного антагонизма были сделаны Л. Пастером, а затем В. А. Манассеиным (1871) и А. Г. Полотебновым (1872), описавшими лечебные свойства зеленой плесени. В 1894 г. И. И. Мечников предложил использовать молочнокислые бактерии — антагонисты гнилостных бактерий для подавления размножения последних в кишечнике человека. Впоследствии появились многочисленные работы в нашей стране и за рубежом, в которых отмечалось широкое распространение антагонизма среди грибов, актиномицетов, бактерий, лишайников и водорослей. Первый антибиотик бактериального происхождения тиротрицин был получен в 1939 г. Р. Дюбо из почвенной споровой палочки B. brevis. В настоящее время выделено свыше 2000 различных антибиотиков, из которых всего несколько десятков нашли практическое применение в клинической медицине.

Первооткрывателем пенициллина является английский микробиолог А. Флемминг, который, начиная с 1920 г., изучал антибактериальные свойства зеленой плесени — гриба рода Penicillium. А. Флемминг более 10 лет пытался получить и выделить пенициллин из культуральной жидкости в химически чистом виде, пригодном для клинического применения. Однако это удалось сделать только в 1940 г. после начала второй мировой войны, когда потребовались новые, более эффективные, чем сульфаниламиды, лекарственные средства для

Таблица 8. **Некоторые метаболиты и их аналоги (антиметаболиты), блокирующие определенные биохимические реакции у микроорганизмов**

Метаболит	Антиметаболит
 Парааминобензойная кислота	 Сульфамид (белый стрептоцид)
 Тиамин (витамин B_1)	 Норсульфазол (сульфатиазол)
 Никотиновая кислота	 Сульфаналог никотиновой кислоты
 Изоникотиновая кислота	 Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты)
 Урацил	 Тиоурацил
 Остаток рибозы Уридин	 Остаток рибозы Дезоксиуридин

лечения гнойных осложнений ран и сепсиса. Английскому патологу Г. Флори и биохимику Э. Чейну удалось выделить нестойкую пенициллановую кислоту и получить ее соль, стабильно сохраняющую свою антибактериальную активность. В 1943 г. производство пенициллина было развернуто в США. З. В. Ермольева явилась одним из организаторов производства пенициллина в нашей стране во время Великой Отечественной войны.

Успех клинического применения пенициллина послужил сигналом к проведению широких исследований в разных странах мира, направленных на поиски новых антибиотиков. С этой целью была изучена способность многочисленных штаммов грибов, актиномицетов и бактерий, хранящихся в микробных музеях разных институтов и вновь

выделенных из окружающей среды, главным образом почвы, продуцировать антибиотические вещества. В результате этих исследований З. Ваксманом и др. в 1943 г. был открыт стрептомицин, а затем и многие другие антибиотики.

Антибиотики являются конечными продуктами метаболизма самых разнообразных микроорганизмов, обладающих выраженной антимикробной активностью. Они обычно продуцируются клетками в питательную среду, откуда извлекаются химическими методами.

Антибиотики классифицируют по происхождению, химическому составу, механизмам ингибирующего действия на микробные клетки, антимикробным спектрам.

По **происхождению** антибиотики подразделяют на следующие группы: 1) антибиотики, образуемые бактериями (грамицидин, полимиксин и др.); 2) антибиотики, образуемые актиномицетами [аминогликозиды, левомицетин (хлорамфеникол), тетрациклины, макролиды и др.]; 3) антибиотики, образуемые грибами (пенициллины, цефалоспорины и др.).

По **химическому составу** наиболее распространенные антибиотики относятся к следующим группам: 1) азотсодержащие гетероциклические соединения, имеющие в своем составе β-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины); 2) ароматические соединения, производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин); 3) тетрациклины, содержащие четыре конденсированных шестичленных цикла (тетрациклин и его производные); 4) аминогликозидные соединения, в составе которых имеются аминосахара (стрептомицин, мономицин, канамицин, гентамицин и др.); 5) макролиды, содержащие макроциклическое лактонное кольцо, связанное с аминосахарами (эритромицин, олеандомицин и близкие к ним рифамицины); 6) ациклические соединения с несколькими сопряженными двойными связями —(CH=CH)— (полиеновые соединения — нистатин, леворин). Наряду с перечисленными имеются и другие химические группы антибиотиков, которые реже используются в качестве химиотерапевтических препаратов.

Некоторые из антибиотиков имеют сравнительно простую химическую структуру (тетрациклины, левомицетин), другие (пенициллины, стрептомицин, эритромицин) — более сложную.

По **механизму антимикробного действия** антибиотики в значительной мере отличаются друг от друга. «Мишенью» для их ингибирующего действия служит одна или несколько биохимических реакций, необходимых для синтеза и функционирования определенных морфологических компонентов или органоидов микробной клетки: клеточной стенки, ЦПМ, рибосом, нуклеоида (табл. 9).

Антибиотики оказывают на микроорганизмы, главным образом на бактерии, бактериостатическое или бактерицидное действие. Подавляющее большинство антибиотиков в терапевтических дозах преимущественно обладает бактериостатическим свойством. Бактерицидное действие характерно для пенициллинов и аминогликозидных антибиотиков.

По **антимикробному спектру** антибиотики подразделяют на две группы — узкого и широкого спектра действия. К антибиотикам узкого спектра действия относят пенициллины, оказывающие губительное



Рис. 47. Антибактериальные спектры пенициллинов и цефалоспоринов.

действие только на грамположительные кокки и бактерии, грамотрицательные кокки и спирохеты (рис. 47). Они неактивны в отношении кислотоустойчивых и грамотрицательных бактерий, микоплазм, риккетсий, простейших. В эту же группу входят полиеновые антибиотики, действующие на дрожжеподобные грибы и некоторых простейших (амебы, лейшмании, трихомонады), макролиды, действующие на грамположительные и грамотрицательные кокки и некоторые другие бактерии.

Антибиотиками широкого спектра действия являются аминогликозиды, подавляющие рост кислотоустойчивых, многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Некоторые из них действуют и на простейших; тетрациклины — на многие грамположительные и

Таблица 9. **Механизмы ингибирующего действия антибиотиков на микробную клетку**

«Мишень», на которую направлено ингибирующее действие	Антибиотики
Синтез клеточной стенки	Пенициллины, цефалоспорины, циклосерин
Функционирование цитоплазматической мембраны	Полиеновые антибиотики, грамицидин, полимиксин
Синтез белков на рибосомах	Аминогликозиды, тетрациклины, левомицетин, макролиды
ДНК-зависимая РНК-полимераза	Рифампицин, новобиоцин
ДНК	Новобиоцин, митомицин С

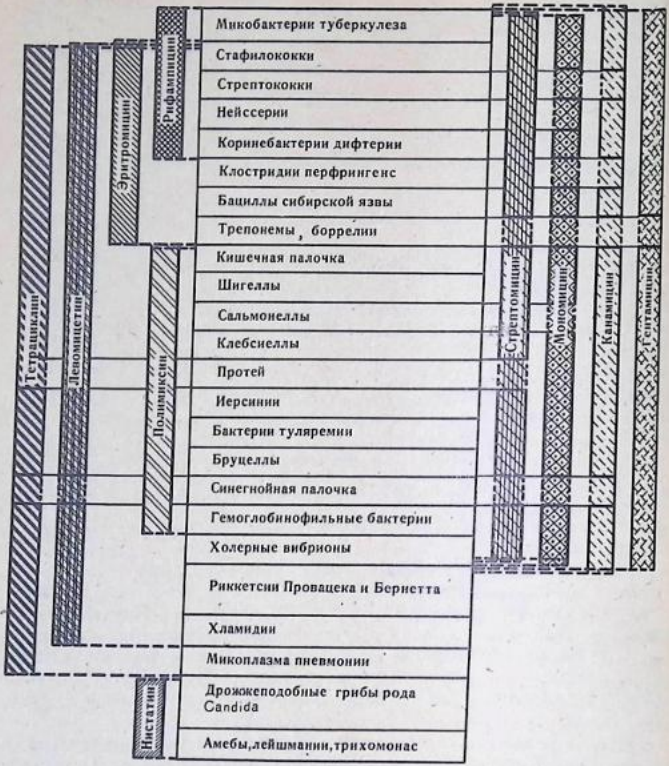


Рис. 48. Антимикробные спектры важнейших антибиотиков.

грамотрицательные бактерии, лептоспиры, риккетсии, хламидии и микоплазмы, хлорамфеникол, действующий на грамположительные, некоторые грамотрицательные бактерии, риккетсии, хламидии (рис. 48).

Единицы антибактериальной активности антибиотиков. Антимикробное (антибактериальное) действие антибиотиков измеряют в единицах действия (ЕД), содержащихся в 1 мл раствора препарата или в 1 мг химически чистого вещества. За единицу активности принимается то минимальное количество антибиотика, которое задерживает рост стандартного штамма определенного вида микроорганизма в строго определенных условиях. В качестве тест-бактерий для пенициллина и ряда других антибиотиков используют определенный штамм

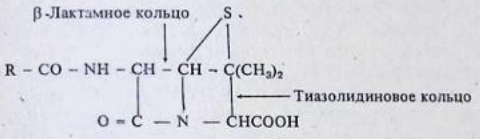
Staphylococcus aureus, для стрептомицина и других антибиотиков — E. coli. В 1 мг большинства антибиотиков содержится 1000 ЕД, а в 1 мкг — 1 ЕД. Для некоторых антибиотиков соотношения другие. Так, в 1 мг натриевой соли бензилпенициллина содержится 1670 ЕД, окситетрациклина — 925 ЕД, а нистатина — не менее 4000 ЕД.

Важнейшие группы антибиотиков

Антибиотики, подавляющие синтез бактериальной клеточной стенки

К данной группе относятся пенициллины, цефалоспорины и циклосерин.

Пенициллины. Продуцентами пенициллина являются грибы рода Penicillium. В группу пенициллинов включены природные (биосинтетические) и полусинтетические пенициллины: бензилпенициллин (пенициллин G), оксибензилпенициллин (пенициллин X), феноксиметилпенициллин (пенициллин-фау) и др., имеющие однотипное «ядро» и отличающиеся друг от друга радикалами. «Пенициллиновым ядром» является 6-аминопенициллановая кислота, состоящая из β-лактамного и тиазолидинового колец.



6-Аминопенициллановая кислота

Это соединение практически не обладает антибактериальными свойствами. Путем направленного биосинтеза пенициллина, заключающегося в добавлении к питательной среде определенных предшественников (фенилуксусная кислота, фенилацетамид и др.), из которых гриб синтезирует окончательный продукт, получены различные пенициллины и значительно увеличен их выход.

К **полусинтетическим пенициллинам** относятся различные препараты, получаемые биологическим и химическим способами. Исходным продуктом для получения полусинтетических пенициллинов является бензилпенициллин, который синтезируется культурой Penicillium chrysogenum. Из бензилпенициллина получают 6-аминопенициллановую кислоту. Путем присоединения различных химических групп были получены разнообразные аналоги пенициллина, отличающиеся друг от друга своими биологическими свойствами: устойчивостью к пенициллиназе, антибактериальным спектром. Пенициллиназа, или β-лактамаза, является ферментом, вызывающим гидролитическое расщепление β-лактамного кольца с образованием бензилпенициллановой кислоты, не обладающей антибактериальной активностью. Если этот фермент образуется бактериями при приобретении R-плазмид, контролирующими его синтез, то бактерии становятся устойчивыми к пенициллину.

Устойчивости этого антибиотика к пенициллиназе удалось достичь путем защиты чрезвычайно неустойчивого β-лактамного кольца. Этим

способом были получены такие аналоги пенициллина, как метициллин, оксациллин и др. Антибактериальный спектр пенициллина удалось расширить за счет некоторых грамотрицательных бактерий путем введения в молекулу 6-аминопенициллановой кислоты радикалов, повышающих способность препаратов проникать через поверхностный липополисахаридный слой клеточной стенки. Такими препаратами являются ампициллин и карбенициллин.

Антибактериальный спектр бензилпенициллина включает патогенные кокки, некоторые грамположительные бактерии (возбудители дифтерии, сибирской язвы, анаэробной инфекции), а также спирохеты, в том числе возбудители сифилиса и возвратного тифа. Однако в результате распространения большого числа пенициллинорезистентных бактерий, особенно стафилококков, бензилпенициллин в настоящее время применяется редко.

К полусинтетическим пенициллинам чувствительны пенициллинорезистентные штаммы перечисленных бактерий. К ампициллину и карбенициллину чувствительны грамположительные бактерии и ряд грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы).

Механизм антибактериального действия пенициллинов. Все пенициллины нарушают синтез клеточной стенки за счет блокирования последней стадии в синтезе пептидогликана (муреина) — реакции транспептидирования. Таким образом, пенициллин действует только на растущие клетки, в которых осуществляются процессы биосинтеза пептидогликана. Избирательное действие пенициллинов (за исключением ампициллина и некоторых других полусинтетических пенициллинов) на грамположительные бактерии связано как с различием состава клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и со способностью многих представителей последней группы образовывать пенициллиназу. Однако in vitro в больших дозах пенициллин блокирует образование клеточной стенки и у грамотрицательных бактерий. При этом образуются пенициллиновые сферопласты, способные сохраняться только в гипертонической среде. Вследствие отсутствия пептидогликана в клетках человека пенициллин не оказывает на них ингибирующего действия (отсутствие «мишени»).

Цефалоспорины. Природный антибиотик цефалоспорин продуцируется грибами рода Cephalosporium. Он имеет структурное сходство с 6-аминопенициллановой кислотой, но не инактивируется β-лактамазой стафилококков.

Антибактериальный спектр цефалоридина, полусинтетического аналога цефалоспорина, который нашел более широкое применение, аналогичен таковому ампициллина.

Механизм антибактериального действия цефалоспоринов такой же, как и у пенициллинов.

Циклосерин. Антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности некоторых актиномицетов (Streptomyces orchidaceus и др.). Его получают синтетическим путем.

Антибактериальный спектр. Циклосерин оказывает бактериостатическое действие на многие грамположительные и грам-

отрицательные бактерии. Важной особенностью данного антибиотика является его способность задерживать рост микобактерий туберкулеза, хотя она выражена слабее, чем у стрептомицина, фтивазида и тубазида. Циклосерин действует на устойчивые к перечисленным препаратам микобактерии туберкулеза. Его относят к антибиотикам «резерва».

Механизм антибактериального действия циклосерина объясняется изменениями в синтезе сшивающей тетрапептидной цепи в пептидогликане клеточной стенки за счет включения D-циклосерина вместо D-аланина.

Антибиотики, нарушающие функции ЦМП *микроорганизмов*

К данной группе относятся полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В, а также грамицидин С, полимиксины и др.).

Нистатин и леворин. Это наиболее широко распространенные полиеновые антибиотики сложного химического состава, продуцируемые актиномицетами.

Антимикробный спектр. К этим антибиотикам чувствительны патогенные грибы, в том числе дрожжеподобные грибы рода Candida, а также микоплазмы и некоторые простейшие. Оба антибиотика неактивны в отношении бактерий и других микроорганизмов.

Механизм антимикробного действия нистатина и леворина связан с их адсорбцией на ЦПМ и взаимодействием с ее стерольным компонентом. Это приводит к быстрой потере клеткой низкомолекулярных водорастворимых веществ, содержащихся в цитоплазме, и в конечном итоге к ее гибели.

Таким образом, чувствительность микроорганизмов к нистатину, леворину и другим полиеновым антибиотикам объясняется наличием стеролов в составе их ЦПМ, а устойчивость—отсутствием данного соединения, как это имеет место у бактерий, спирохет, риккетсий и других микроорганизмов. Возникновение резистентности к этим антибиотикам у дрожжеподобных грибов наблюдается редко.

Грамицидин С. В СССР грамицидин получен Г. Ф. Гаузе и А. Г. Бражниковой в 1942 г. Продуцентом является споровая палочка B. brevis, выделенная из почвы. По химическому составу это циклический пентапептид.

Антимикробный спектр. Наиболее чувствительны к грамицидину С стафилококки, стрептококки, патогенные клостридии.

Механизм антибактериального действия грамицидина С связан с его взаимодействием с цитоплазматической мембраной, в результате чего угнетаются энергетические реакции.

Грамицидин обладает токсичностью, поэтому применяется только местно.

Полимиксины. Группа родственных антибиотиков, продуцируемых спорообразующими почвенными бациллами (Bacillus polymyxa и др.). По химическому составу относится к полипептидам. Чаще других применяется полимиксин М.

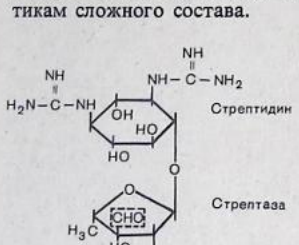
Антибактериальный спектр включает преимущественно грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, синегнойная палочка и др.). Полимиксины малоактивны или неактивны в отношении грамположительных бактерий.

Механизм антибактериального действия этих антибиотиков состоит в нарушении жизненно важных функций ЦПМ бактерий.

Антибиотики — ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактериальных клеток

Это наиболее многочисленная группа антибиотиков, включающая самые разнообразные по своему химическому составу соединения, образуемые главным образом актиномицетами: аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды и др.

Стрептомицин. Антибиотик, продуцируемый актиномицетами (Streptomyces griseus и др.). Относится к аминогликозидным антибиотикам сложного состава.



Антимикробный спектр. Наибольшей чувствительностью к стрептомицину обладают микобактерии туберкулеза и многие грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, бруцеллы, бактерии чумы, туляремии, холерный вибрион и др.). Чувствительность патогенных кокков к стрептомицину колеблется в широких пределах.

Механизм антибактериального действия заключается в способности стрептомицина блокировать синтез белка путем воздействия на 30 S субъединицу рибосомы. Кроме подавления синтеза белка, стрептомицин нарушает считывание генетического кода. При этом кодоны и РНК неправильно считываются антикодонами тРНК. Например, кодон УУУ, несущий информацию к синтезу фенилаланина, считывается как АУУ, в результате чего синтезируется изолейцин.

Кодоны иРНК Антикодоны тРНК	УУУ ААА	Стрептомицин УУУ АУУ
Продукт	Фенилаланин	Изолейцин

Неомицины. К группе неомицинов относится ряд родственных антибиотиков олигосахаридной природы: собственно неомицины (А, В, С), канамицин и гентамицин. Продуцентами этих антибиотиков являются актиномицеты (Actynomyces fradiae и др.).

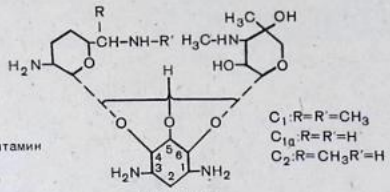
Неомицин (син.: мицерин, колимицин и др.) представляет собой аминогликозидное соединение, которое характеризуется сравнительно высокотоксическими свойствами, вследствие чего в настоящее время имеет ограниченное применение.

Антибактериальный спектр этого антибиотика включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Канамицин и гентамицин. Родственные по химическому составу, механизму действия и антибактериальному спектру антибиотики. Продуцируются разными микроорганизмами (канамицин –



Канамицин



Гентамицин

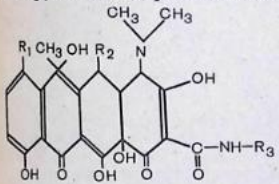
Actinomyces kanamyceticus, гентамицин — Micromonospora purpurea). Химическая структура канамицина и гентамицина свидетельствует об их сходстве со стрептомицином.

Антибактериальный спектр обоих атибиотиков включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии. Они обладают активностью в отношении микобактерий туберкулеза, кишечной палочки и других энтеробактерий, бактерий туляремии, некоторых патогенных кокков, протеев. Эффективны в отношении бактерий, резистентных ко многим антибиотикам, относящимся к разным химическим группам: тетрациклину, хлорамфениколу, эритромицину, новобиоцину и др., но не к группе неомицина.

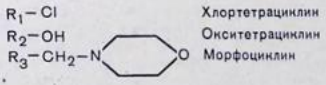
Гентамицин в отличие от других аминогликозидов более активен в отношении синегнойной и кишечной палочек, протеев и стафилококков.

Механизм антибактериального действия сходен с таковым стрептомицина.

Тетрациклины. К антибиотикам тетрациклинового ряда относятся хлортетрациклин (биомицин), окситетрациклин (террамицин), морфоциклин, метациклин (рондомицин) и др. Продуцентами этих антибиотиков являются актиномицеты. После расшифровки их химического состава получены синтетические препараты тетрациклина. Антибиотики тетрациклинового ряда состоят из одинаковой конденсированной четырехциклической системы — тетрациклина. Они отличаются друг от друга по содержанию дополнительной OH- или Cl-группы.



Тетрациклин

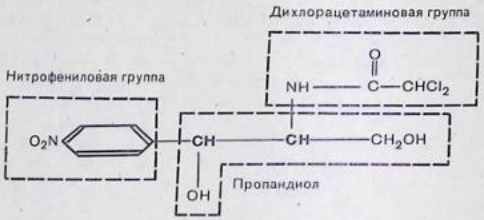


Антибактериальный спектр тетрациклинов включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы. Тетрациклины мало-

активны в отношении микобактерий туберкулеза, протея, синегнойной палочки, патогенных грибов. Вместе с тем отмечается более высокая активность морфоциклина в отношении микоплазмы пневмонии, а метациклина — в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков и микоплазмы пневмонии.

Механизм антибактериального действия тетрациклинов разнообразен. Ингибирующий эффект обусловлен нарушением связывания аминоацил-тРНК с рибосомально-матричным комплексом, что приводит к подавлению синтеза белка на рибосомах бактериальных клеток. Подавляющее действие тетрациклинов в отношении риккетсий Провацека объясняется подавлением окисления глутаминовой кислоты, которая у этих микробов является исходным продуктом в реакциях энергетического метаболизма.

Левомицетин (хлорамфеникол). Левомицетин — синтетический препарат, идентичный природному антибиотику хлорамфениколу, который образуется актиномицетом вида Streptomyces venezuelae. Он имеет относительно простой химический состав.



Левомицетин (хлорамфеникол)

Данное соединение содержит два асимметричных атома углерода. Антибактериальной активностью обладает левовращающая форма.

Антибактериальный спектр левомицетина включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, спирохеты, риккетсии, хламидии. К нему высокочувствительны многие штаммы патогенных кокков, особенно пневмококки и гонококки, возбудители дифтерии и сибирской язвы.

Левомицетин активен в отношении бактерий, резистентных к другим атибиотикам.

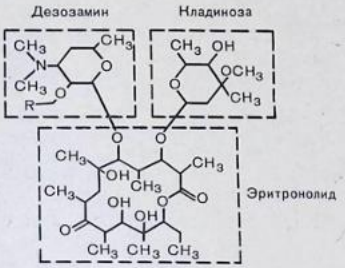
Механизм антибактериального действия левомицетина состоит в подавлении пептидилтрансферазной реакции с 50 S субъединицей рибосомы, в результате чего прекращается синтез белка в бактериальной клетке.

Линкомицин. Антибиотик, продуцируемый некоторыми видами актиномицетов. По химической структуре является 4-алкилзамещенным соединением гигравой кислоты.

Антибактериальный спектр. Наиболее чувствительны к линкомицину патогенные кокки, а также бактерии дифтерии, сибирской язвы, возбудители анаэробной инфекции. На грамотрицательные бактерии не действует. Активен в отношении бактерий, резистентных к пенициллину и другим антибиотикам.

Механизм антибактериального действия связан с подавлением синтеза белка при взаимодействии с 50 S субъединицей рибосомы.

Эритромицин и олеандомицин. Антибиотики, которые по своему химическому составу относятся к макролидам. Они образуются актиномицетами. Эритромицин и олеандомицин относятся к антибиотикам «резерва».



Эритромицин (основание)

Антибактериальный спектр. Антибиотики активны главным образом в отношении патогенных кокков, некоторых грамположительных бактерий, риккетсий и хламидий. Устойчивость к макролидам появляется сравнительно быстро. Как правило, возникает перекрестная устойчивость к обоим антибиотикам.

Антибактериальное действие макролидов усиливается при их сочетанном применении с тетрациклином, стрептомицином и сульфаниламидными препаратами. Это послужило основанием для создания таких комбинированных препаратов, как олететрин, олеоморфоциклин и др.

Олететрин. Представляет собой смесь одной части олеандомицина и двух частей тетрациклина. Обладает выраженной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Резистентность к олететрину появляется значительно медленнее, чем к отдельным его компонентам.

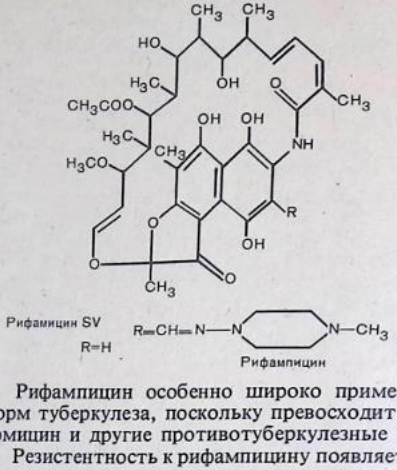
Олеморфин. Смесь олеандомицина с морфоциклином (1 : 1,5). Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, чувствительных к каждому антибиотику.

Механизм антибактериального действия эритромицина и олеандомицина состоит в их способности взаимодействовать с 50 S субъединицей рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка.

Антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне транскрипции

В эту группу объединены антибиотики разного химического состава (рифамицины, актиномицины), которые нарушают транскрипцию геномов бактерий и вирусов. Вместе с тем в определенных дозах они подавляют транскрипцию и в клетках человека.

Рифамицины. Это группа антибиотиков, продуцируемых различными видами актиномицетов. Рифамицины имеют своеобразную химическую структуру, в которую входит макроциклическое кольцо.



В результате химическо модификации одного и рифамицинов — рифам цина SV — был получен ег полусинтетический анало рифампицин с более шир ными антибиотическим свойствами.

Антибактери альный спектр. Рифамицины обладают сильным антибактериаль ным действием в отноше нии грамположительны бактерий и микобактерий туберкулеза, а также ряда бактерий, резистентных к другим антибиотикам.

Рифампицин особенно широко применяется для лечения разных форм туберкулеза, поскольку превосходит по своей активности стрептомицин и другие противотуберкулезные препараты.

Резистентность к рифампицину появляется у бактерий сравнительно быстро.

Механизм антибактериального действия рифамицинов заключается в их способности подавлять активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы и тем самым блокировать синтез белка на уровне транскрипции, а не рибосом, как это имеет место у ранее рассмотренных антибиотиков.

Актиномицины. Это группа антибиотиков, продуцируемых разными видами актиномицетов и обладающих сходной химической структурой. Актиномицины представляют собой хромопротеиды.

Антибактериальный спектр. Актиномицины оказывают сильное действие в отношении грамположительных бактерий. Они способны подавлять репродукцию некоторых ДНК-содержащих вирусов.

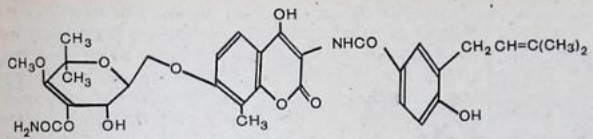
Механизм биологической активности актиномицинов связан с их способностью подавлять синтез иРНК на матрице ДНК в результате связывания антибиотика с гуаниновыми основаниями в молекуле ДНК, что нарушает функционирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Актиномицины не препятствуют синтезу РНК на матрицах РНК-содержащих вирусов и поэтому не влияют на репродукцию последних. Вместе с тем способность актиномицинов подавлять синтез ДНК-зависимой РНК-полимеразы как опухолевых, так и нормальных клеток препятствует их широкому применению в лечебных целях.

Актиномицины используются в качестве противоопухолевых средств и иммунодепрессантов, подавляющих реакцию отторжения трансплантата при пересадках тканей у человека. Для лечения инфекционных болезней они не используются.

Антибиотики, подавляющие репликацию ДНК

К этой группе антибиотиков относятся новобиоцин, митомицин С, порфиромицин и др., продуцируемые некоторыми видами актиномицетов.

Новобиоцин. Данный антибиотик по своему химическому составу относится к кислородсодержащим гетероциклическим соединениям.



Новобиоцин

Антибактериальный спектр новобиоцина включает стафилококки, разные виды стрептококков, менингококки и гонококки, а также палочки инфлюэнцы, дифтерийные бактерии, листерии и др. В меньшей степени активен в отношении протея. Новобиоцин относится к антибиотикам «резерва», которые применяют для лечения заболеваний, вызванных бактериями, резистентными к другим антибиотикам.

Механизм антибактериального действия довольно сложный. Новобиоцин нарушает синтез ДНК вследствие угнетения ДНК-полимеразы, а также блокирует синтез РНК и клеточной стенки бактерий.

Митомицин С и **порфиромицин** имеют широкий антибактериальный спектр, так как подавляют рост бактерий, простейших, опухолевых клеток млекопитающих.

Механизм действия состоит в образовании поперечных ковалентных связей между нитями ДНК, вследствие чего нарушается процесс репликации ДНК и в конечном итоге клетка погибает.

Эти препараты не могут быть использованы в качестве антимикробных и противоопухолевых средств, поскольку они вызывают гибель нормальных клеток организма человека. В то же время митомицин С и порфиромицин широко используются в биохимических и генетических исследованиях для избирательного подавления генома клетки.

ПРОБЛЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Широко распространенные в настоящее время химиотерапевтические препараты, в том числе антибиотики, оказались неэффективными (за редким исключением) при использовании их для лечения вирусных болезней. Это прежде всего связано с метаболической инертностью вирусов вследствие отсутствия у них собственных метаболических путей, ведущих к получению энергии и синтезу строительного материала. Поэтому нет ничего удивительного в том, что химиопрепараты, блокирующие определенные жизненно важные для того или другого микроорганизма метаболические реакции, точнее ферменты, катализирующие эти реакции, не оказывают ингибирующего действия на внеклеточные вирионы. В то же время различные вещества, являющиеся ингибиторами репликации ДНК или процессов транскрипции и трансляции информации на рибосомы, могут оказывать подобное действие при репродукции вирусных частиц в клетке хозяина. При этом многие из них подавляют жизнедеятельность самой клетки и не могут использоваться в качестве химиотерапевтических средств. Как было указано, некоторые вирионы содержат в своем составе вирусспецифические ферменты или несут информацию к синтезу ферментов, катализирующих реакции биосинтеза вирусспецифических продуктов (ферментов и строительных белков).

Казалось бы, изыскание ингибиторов данных реакций, подавляющих образование вирусспецифических соединений, является несложной работой, в результате которой уже давно должны были бы появиться противовирусные соединения. Однако число вирусспецифических ферментов ограничено только теми, которые необходимы для репликации вирусной нуклеиновой кислоты и транскрипции их геномов, причем данные ферменты имеют большое структурное и функциональное сходство с подобными ферментами (ДНК-полимеразой, ДНК-зависимой РНК-полимеразой и др.) клетки хозяина, вследствие чего они почти в одинаковой степени подавляются соответствующими ингибиторами. В этом основные трудности изыскания специфических противовирусных химиотерапевтических соединений.

Как известно, вирусы характеризуются определенными стадиями взаимодействий с клетками хозяина. Подавление одной из стадий будет способствовать в конечном итоге гибели вируса. Какие же соединения могут блокировать свободный вирус или одну из стадий его взаимодействия с клеткой, в которой он репродуцируется?

В настоящее время неизвестны соединения, которые могли бы разрушить внеклеточный вирус и в то же время оказаться нетоксичными для клеток макроорганизма. Антисептические вещества (фенол, сулема, хлорамин и др.) разрушают вирионы, но не могут быть использованы для химиотерапевтических целей. Различные растворители и детергенты (эфир, деоксихолат и др.) широко применяются в вирусологии, однако они также неприемлемы в качестве лекарственных средств.

Перспективными явились бы такие химические агенты, которые мешали бы вириону адсорбироваться на клетке хозяина и тем самым блокировали бы первую стадию вирусной инфекции. Однако пока еще таких соединений не найдено.

Во время второй стадии вирус проникает в клетку. Блокировать данный процесс могут производные амантадина, лучший из которых — ремантадин — получил практическое применение для профилактики гриппа. Он эффективен только в случае инфицирования вирусом гриппа типа А.

Соединения, которые будут рассмотрены далее, подавляют определенные биохимические реакции, протекающие в клетке хозяина при вирусной инфекции, нарушая при этом синтез вирусных нуклеиновых кислот или белков. К ним относятся производные дезоксиуридина (йоддезоксиуридин, фтордезоксиуридин и др.). Они действуют как антиметаболиты уридина в обмене нуклеиновых кислот, в результате чего нарушается синтез вирусной ДНК. Эти соединения используются для местного лечения герпетических кератитов и аденовирусных конъюнктивитов, поскольку они ингибируют репродукцию соответствующих вирусов. Полусинтетический антибиотик рифампицин оказался ингибитором репродукции некоторых ДНК-вирусов (аденовирусов, поксвирусов). Более эффективными противовирусными препаратами являются производные тиосемикарбазона. Лучший из них — метисазон (син.: марборан) является ингибитором вируса оспы человека в стадии сборки вириона в клетке хозяина.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРОБОВ И ПУТИ ЕЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Еще в начале развития химиотерапии при изучении действия трипанового синего на трипаносомы П. Эрлих наблюдал появление резистентных форм микроорганизмов к данному красителю. По мере расширения арсенала химиопрепаратов увеличивалось число сообщений об этой закономерности. Вскоре после начала широкого применения сульфаниламидов для химиотерапии бактериальных инфекций было отмечено появление многочисленных штаммов бактерий, которые легко выдерживали терапевтические концентрации данных препаратов.

Антибиотикорезистентные бактерии возникли и стали распространяться сразу после внедрения антибиотиков в клиническую практику. Как тревожный сигнал прозвучали сообщения, появившиеся в конце 40-х годов, об образовании и распространении пенициллинорезистентных бактерий. В настоящее время повсеместно наблюдается возрастающее число лекарственно-устойчивых форм бактерий. Так, частота обнаружения пенициллиноустойчивых стафилококков составляет 72—83%, стрептомициноустойчивых — 60—70%; резистентность шигелл к ампициллину достигает 90%, к тетрациклину и стрептомицину — 54% и т. д. Устойчивость к атибиотикам бактерий и других прокариотических микроорганизмов (спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы) проявляется значительно чаще, чем эукариотов (простейшие и грибы).

По генетическим механизмам лекарственная резистентность бактерий может быть первичной или приобретенной. Первичная, или естественная, устойчивость обусловлена отсутствием «мишени» для действия антибиотика, т. е. соответствующих метаболических реакций, которые блокировали бы определенные препараты.



Приобретенная устойчивость возникает в результате мутаций в хромосомных генах, контролирующих синтез компонентов клеточной стенки, ЦПМ, рибосомных или транспортных белков. Такого рода мутации делают бактериальную клетку неуязвимой для определенного антибиотика в связи с изменением «мишени». Чаще всего приобретенная устойчивость возникает в результате переноса R-плазмиды, контролирующей множественную устойчивость бактерий к двум, трем, четырем и более антибиотикам.

Биохимические механизмы плазмидной резистентности связаны с образованием ферментов, инактивирующих пенициллины или модифицирующих аминогликозидные антибиотики и левомицетин либо модифицирующих транспортные белки, которые переносят тетрациклины в микробную клетку. Приобретенная устойчивость к β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспоринам) объясняется наличием у многих бактерий R-плазмид, контролирующих образование β-лактамазы (пенициллиназы), гидролизующей лабильное β-лактамное кольцо с образованием неактивной пенициллановой кислоты. Эти плазмиды широко распространены среди патогенных грамположительных и грамотрицательных кокков, особенно стафилококков. В отличие от других бактерий в составе R-плазмиды стафилококков отсутствует tra-оперон, обеспечивающий ее перенос при конъюгации.

Перенос данной плазмиды от одних бактерий к другим осуществляется путем трансдукции. Синтез β-лактамаз является индуцибельным, поскольку эти ферменты образуются только в присутствии пенициллинов.

Приобретенная резистентность к аминогликозидным антибиотикам и левомицетину связана со способностью бактерий образовывать ферменты (ацетилтрансферазу, аденилтрансферазу, фосфотрансферазу), которые вызывают соответственно ацетилирование, аденилирование или фосфорилирование данных антибиотиков. В более редких случаях приобретенная устойчивость может быть обусловлена приобретением хромосомных генов резистентности путем конъюгации, трансдукции или трансформации.

Устойчивость к антибиотикам эукариотов — грибов и простейших — также возникает в результате мутаций в хромосомных генах, контролирующих образование структурных компонентов клетки, являющихся «мишенью» для действия препарата. Так, например, резистентность грибов рода Candida может быть связана с мутационными изменениями в структуре их ЦПМ. В клинических условиях развитие антибиотикорезистентности у дрожжеподобных грибов и простейших наблюдается редко. Это объясняется отсутствием у них R-плазмид, контролирующих приобретенную плазмидную резистентность ко многим химиотерапевтическим препаратам, широко распространенную среди бактерий.

Первичная лекарственная устойчивость вирусов также может развиться по отношению к химическим соединениям, нарушающим синтез вирусных РНК (рифамицины, актиномицины). Это показано для пикорнавирусов, мутанты которых оказались устойчивыми к данным ингибиторам.

СЕЛЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Наряду с подавлением процессов жизнедеятельности микробных клеток антибиотики, так же как и другие химиотерапевтические препараты, являются мощными селективными агентами, способствующими отбору и размножению резистентных к ним особей. Даже если в чувствительной бактериальной популяции содержится только одна резистентная клетка, в присутствии антибиотика она в течение короткого времени может стать родоначальником новой антибиотикорезистентной популяции. Это привело к широкому распространению патогенных и условно-патогенных бактерий, обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам.

Механизмы формирования антибиотикорезистентных бактериальных популяций сложны и многообразны. Они зависят от особенностей механизма действия антибиотиков на чувствительные к ним бактерии, от метаболических свойств бактерий, а также от хромосомной или плазмидной локализации маркеров резистентности.

Массовой селекции и распространению антибиотикорезистентных бактериальных популяций способствуют многие факторы. Например, широкое, часто бесконтрольное применение антибиотиков для лечения и особенно для профилактики различных заболеваний без достаточных оснований, а также широкое применение антибиотиков в ветеринарии в качестве добавок к кормам для ускорения роста животных.

СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ

Борьба с лекарственно-устойчивыми бактериями проводится разными путями. Это систематическое получение новых химиотерапевтических препаратов, которые отличаются от существующих механизмом антибактериального действия. Перспективным направлением является химическая модификация известных антибиотиков с защищенными от воздействия бактериальных ферментов активными группами. Кроме того, в настоящее время проводятся исследования по изысканию ингибиторов, подавляющих активность бактериальных ферментов, инактивирующих антибиотики, для совместного их использования с соответствующими антибиотическими препаратами.

Особое значение приобретает проведение мероприятий, рекомендованных ВОЗ для ограничения распространения лекарственно-устойчивых форм бактерий. Это прежде всего систематическое изучение типов лекарственной устойчивости патогенных бактерий, циркулирующих в пределах отдельных регионов. Незнание местных типов резистентных бактерий способствует неправильному и чрезмерному использованию антибиотиков со всеми вытекающими отсюда неблагоприятными последствиями. Своевременная информация лечащих врачей о типах циркулирующих лекарственно-устойчивых бактерий помогает в выборе наиболее подходящего препарата без предварительного лабораторного испытания на чувствительность к нему выделенных бактерий. Это позволяет избежать слепого использования большого числа антибиотических средств.

Рекомендуется также определение чувствительности выделенных бактерий к антибиотикам, а также введение ограничений в отношении

широкого их применения без достаточных показаний. Запрещается использовать антибиотики в качестве консервантов пищевых продуктов и кормовых добавок, а также для профилактики различных заболеваний у животных (сальмонеллезов и др.). В животноводстве рекомендуется применять такие антибиотики, которые не используются в медицинской практике. Большое значение имеет проведение эпидемиологического надзора за заражением окружающей среды лекарственно-устойчивыми бактериями. С этой целью необходимы изучение передачи резистентных бактерий с пищевыми продуктами, сточными водами, санитарный надзор и своевременное удаление отходов из больниц, скотобоен и помещений для содержания скота, выявление носительства антибиотикоустойчивых бактерий среди диких и домашних животных и др.

Раздел третий

ЧАСТНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ

КОККИ

Микроорганизмы, имеющие форму кокков, довольно широко распространены в природе. Некоторые из них являются патогенными для человека и вызывают воспалительные процессы, которые часто сопровождаются образованием гноя. Поэтому их называют гноеродными кокками.

Кокки обладают разнообразными свойствами. Они отличаются друг от друга расположением клеток, окраской по Граму, типом дыхания, биохимическим и патогенным свойствам.

Первостепенное значение в патологии человека имеют стафилококки, стрептококки, менингококки и гонококки. Определенное значение имеют анаэробные кокки — пептококки и пептострептококки (см. «Анаэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии»).

Грамположительные кокки

Возбудитель стафилококковой инфекции

Возбудителем стафилококковой инфекции, характеризующейся многообразием клинических проявлений, является Staphylococcus aureus, относящийся к роду Staphylococcus сем. Micrococcaceae. Патогенным для человека является и S. epidermidis. Впервые стафилококки были выделены Л. Пастером в 1880 г. из гноя фурункула и изучены Ф. Розенбахом в 1884 г.

Морфология и физиология. Стафилококки имеют форму правильных шаров диаметром 0,5—1,5 мкм. В препаратах клетки располагаются поодиночке, парами, но чаще в результате характерного деления более чем в одной плоскости образуют группы клеток, напоминающие гроздья винограда (рис. 49). Стафилококки неподвижны, спор не образуют, грамположительны. В состав клеточной стенки разных видов стафилококков входит глицеринтейхоевая или рибитолтейхоевая кислота, а также так называемый белок А, наличие которых дает возможность дифференцировать виды стафилококков.

Стафилококки являются хемоорганотрофами с окислительным и бродильным типами метаболизма, расщепляют многие углеводы в аэробных и анаэробных условиях. Конечными продуктами расщепления глюкозы являются органические кислоты и ацетоин, обусловливающий положительную реакцию Фогеса—Проскауэра. В анаэробных условиях образуется небольшое количество CO_2. Диагностическое значение имеет способность сбраживать глюкозу и маннит в анаэробных условиях.



49



50



51

Рис. 49. Стафилококки в чистой культуре.

Рис. 50. Стрептококки в чистой культуре.

Рис. 51. Пневмококки в гное.

Стафилококки образуют разнообразные внеклеточные ферменты: плазмокоагулазу, гиалуронидазу, протеазы, эстеразы, лизоцим, фосфатазу, эндонуклеазы и др., активно гидролизуют белки, жиры, твины, разжижают желатин, восстанавливают нитраты.

По типу дыхания стафилококки относятся к факультативным анаэробам, лучше развиваются в аэробных условиях. При выращивании в аэробных условиях они нуждаются в аминокислотах и витаминах, а в анаэробных условиях, кроме того, необходимы урацил и сбраживаемый ими углевод. Хорошо растут на мясо-пептонных средах, образуя круглые, с ровными краями, возвышающиеся над поверхностью агара пигментированные (белые, золотистые, лимонно-желтые) колонии. Цвет пигмента колоний может быть различен у разных штаммов одного и того же вида, в связи с чем не является дифференцирующим признаком. Характерное свойство стафилококков — способность большинства штаммов расти на питательных средах, содержащих 15% натрия хлорида или 40% желчи. При росте в жидких питательных средах стафилококки образуют диффузное помутнение с последующим выпадением осадка. Если патогенные стафилококки выращивают на кровяном агаре, вокруг колонии образуются зоны гемолиза. Температурный оптимум роста 35—37°С, оптимум pH 7,0—7,5.

Антигены. Стафилококки обладают разнообразными антигенами, локализованными в основном в клеточной стенке, S. aureus имеет также капсульный антиген. Из компонентов клеточной стенки антигенами являются тейхоевые кислоты, пептидогликан, белок А.

Тейхоевые кислоты характерны для грамположительных бактерий. Они являются сложными соединениями, состоящими из глицерина (или рибитола), фосфата, в их состав могут входить глюкоза или другие сахара, аминосахара и аминокислоты. Состав тейхоевых кислот варьирует в зависимости от вида микроорганизмов, что обусловливает их серологическую специфичность. S. aureus содержит рибитолтейхоевую кислоту, называемую полисахаридом А. В связи с тем что у разных штаммов золотистого стафилококка полисахарид А несколько различается по химическому строению, его разделяют на полисахарид А α и А β ; оба эти полисахарида характерны для штаммов человеческого происхождения.

S. epidermidis содержит глицеринтейхоевую кислоту (полисахарид В), в серологическом отношении отличающуюся от полисахарида А.

Антигенным компонентом клеток стафилококков является белок А, расположенный кнаружи от пептидогликана. Наличие белка А характерно для S. aureus. Белок А способен к неспецифическому соединению с Fc-фрагментами IgG, в связи с чем стафилококки, обладающие белком А, способны агглютинироваться нормальной человеческой сывороткой и давать неспецифическое свечение при обработке гетерологичными флюоресцирующими сыворотками.

Капсульный антиген S. aureus имеет сложное химическое строение. Он состоит из урановых кислот, моносахаридов и аминокислот. У стафилококков описаны и типоспецифические антигены.

Антигены стафилококков выявляются в реакциях агглютинации, преципитации, непрямой гемагглютинации.

Токсинообразование и патогенность. Основной фактор, определяющий патогенность стафилококков, — это их способность образовывать токсины и разнообразные ферменты. Стафилококки образуют ряд токсинов, как-то: α-, β- и γ-гемолизины, δ-лизин, лейкоцидин, эксфолиатин и энтеротоксины, которые представляют собой секретируемые белки.

Гемолизины лизируют эритроциты человека и некоторых животных, оказывают цитотоксическое действие на многие перевиваемые культуры клеток. Основным из этих токсинов является α-токсин, образование его характерно в основном для S. aureus. Кроме перечисленных свойств, α-токсин оказывает кардиотоксическое действие, способен вызывать систолическую контрактуру, необратимый спазм коронарных сосудов. Он обладает прямым поражающим действием на нервные клетки и нейронные волокна.

Лейкоцидин состоит из двух компонентов, его биологическая активность проявляется только при их сочетанном действии. Лейкоцидин оказывает цитопатогенное действие на лейкоциты и макрофаги.

Эксфолиативный токсин вызывает кожное импетиго, генерализованную скарлатиноподобную сыпь и пузырчатку новорожденных. Чаще образуется стафилококками II фагогруппы.

Способность некоторых стафилококков вызывать пищевые отравления связана с образованием энтеротоксинов. В настоящее время известно 5 серотипов энтеротоксинов: A, B, C (C_1 и C_2), D и E. Все они являются простыми, секретируемыми в культуральную жидкость белками.

В патогенном действии стафилококков значительная роль принадлежит образуемым ими внеклеточным ферментам. Наличие коагулазы, свертывающей плазму крови, является одним из наиболее важных и постоянных критериев патогенности стафилококков. Образуемый стафилококками фибринолизин при добавлении его к сгустку крови растворяет его. Важное свойство стафилококков — их способность к синтезу гиалуронидазы.

Определенную роль в проявлении патогенных свойств стафилококков играет белок А. Его способность неспецифически реагировать с Fc-фрагментами IgG приводит к образованию комплекса белок А — IgG. Этот комплекс инактивирует комплемент, что в свою очередь ослабляет фагоцитарную реакцию. Взаимодействие белка А с комплементом вызывает повреждение тромбоцитов.

Из животных к стафилококкам чувствительны крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, из экспериментальных — кролики, мыши, котята.

Экология и распространение. Стафилококки широко распространены в природе. Они обнаруживаются на коже и слизистых оболочках человека, встречаются у животных. Каждый вид стафилококков подразделяется на экологические варианты (эковары). Вид S. aureus в настоящее время включает 6 эковаров: A, B, C, D, E и F. Основными хозяевами этих эковаров являются соответственно человек, свиньи, домашняя птица, крупный рогатый скот и овцы, зайцы, собаки, голуби.

Резервуаром золотистого стафилококка служат здоровые носители и больные с различными стафилококковыми поражениями. Наибольшую опасность в смысле распространения стафилококков представляют люди, у которых патогенные стафилококки обнаруживаются на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, особенно передних отделов носовых ходов, а также люди с кожными поражениями.

Резистентность. Стафилококки достаточно резистентны к факторам окружающей среды. Они хорошо переносят высушивание, длительное время остаются жизнеспособными в пыли. Прямой солнечный свет убивает их только через несколько часов. При нагревании до 70—80°С они погибают через 20—30 мин, в 3% растворе фенола — через 15—20 мин, в 1% растворе хлорамина — через 2—5 мин.

Стафилококки чувствительны к бензилпенициллину, полусинтетическим пенициллинам, макролидным антибиотикам, стрептомицину, левомицетину, тетрациклину, фузидину, ристомицину, рифампицину и др., а также к нитрофурановым препаратам. Среди стафилококков широко распространены R-плазмиды, что обусловливает множественную резистентность обладающих плазмидами стафилококков. В связи с этим перед назначением антибиотиков необходимо определить чувствительность выделенного штамма.

Патогенез. Преимущественное значение в патологии человека имеет золотистый стафилококк. В организм человека он может проникать различными путями. Патогенез стафилококковой инфекции определяется как свойствами возбудителя, так и состоянием иммунной системы макроорганизма. Развитию заболевания способствуют сопутствующие болезни, применение иммунодепрессантов и др. Легкость возникновения стафилококковой инфекции у детей объясняется неполноценностью защитных факторов.

Развитие стафилококковой инфекции наиболее часто сопровождается поражением кожи и подкожной клетчатки, в результате чего возникают пиодермии, фурункулы, панариции, раневая инфекция. При поражении слизистых оболочек развиваются синуситы, отит, энтерит

У новорожденных может развиться пузырчатка, у матерей — мастит. К наиболее тяжелым формам стафилококковой инфекции относятся заболевания с поражением внутренних органов: пневмония, менингит, а также сепсис и септикопиемия. Наряду с грамотрицательными бактериями стафилококки являются одной из главных причин послеоперационных и послеродовых осложнений и заболеваний новорожденных в связи с возможным внутрибольничным распространением стафилококков.

Иммунитет. Организм здорового человека обладает значительной устойчивостью к стафилококкам. После перенесенной стафилококковой инфекции в крови появляются антитоксины. Обнаружение анти-α-токсина свидетельствует о напряженности иммунитета к стафилококкам. Наличие в крови человека α-антитоксина в титре больше 2 МЕ указывает на недавно перенесенное заболевание стафилококковой этиологии.

Лабораторная диагностика. В настоящее время род Staphylococcus разделяется на три вида: S. aureus, S. epidermidis, S.saprophyticus. Кроме того, виды подразделяются на фаговарианты. Определение фаговаров стафилококков проводится на основании их разной чувствительности к специальным наборам фагов. Основные признаки, используемые для идентификации и дифференциации видов стафилококков, представлены в табл. 10 (таблица дана не для запоминания, а для иллюстрации различия видов стафилококков).

Материалом для исследования при лабораторной диагностике стафилококковой инфекции служат гной, кровь, отделяемое слизистых оболочек, моча и др. в зависимости от локализации поражения. При подозрении на стафилококковую токсикоинфекцию или интоксикацию исследуют промывные воды желудка, фекалии, пищевые продукты.

Таблица 10. **Основные дифференциальные признаки видов стафилококков**

Признак	S. aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
Образование:			
плазмокоагулазы	+	−	−
термостабильных эндонуклеаз	+	−	−
α-токсина	+	−	−
Анаэробная ферментация:			
глюкозы	+	+	−
маннита	+	−	−
Аэробное расщепление:			
маннита	+	−	+
рибозы	+	−	−
трегалозы	+	−	+
галактозы	+	+	−
Восстановление нитратов	+	+	−
Компоненты клеточной стенки:			
рибитол	+	−	+
глицерин	−	+	в
белок А	+	−	−

Обозначения: + более 80% штаммов положительны; − более 80% штаммов отрицательны; в — признак вариабелен.

Постоянное присутствие стафилококков на коже и слизистых оболочках создает определенные трудности в лабораторной диагностике стафилококковой инфекции. В связи с этим иногда, особенно при исследовании крови, требуются повторные анализы. Вновь выделенные культуры по биологическим свойствам должны быть идентичны культуре, выделенной в первый раз. При идентификации стафилококков иногда приходится дифференцировать их от непатогенных бактерий рода Micrococcus, поскольку они часто выделяются из одних и тех же источников, особенно с кожи человека. Для этой цели определяют способность культуры расщеплять глюкозу в анаэробных условиях, к чему не способны микрококки. Дополнительно изучают и другие свойства.

Профилактика. Профилактика заболеваний, вызываемых стафилококками, включает несколько направлений. К ним относятся меры борьбы с источником инфекции, активное выявление носителей и их лечение. Источником инфекции, как уже отмечалось, являются не только больные с гнойно-воспалительными процессами, но и носители, лечение которых наиболее трудно. Особенно важно в комплексе профилактических мероприятий предупреждение стафилококковых заболеваний в лечебных учреждениях. Это прежде всего организация режима работы отделений больниц. Отделения, в которых находятся больные с открытыми гнойно-воспалительными процессами, должны обслуживаться отдельным персоналом.

Для предупреждения возникновения стафилококковых заболеваний у лиц, подвергающихся риску травматизма или инфицирования, рекомендуется использовать метод иммунизации сорбированным анатоксином или введение γ-глобулина.

Особая проблема — профилактика стафилококковых заболеваний у новорожденных. У них еще до настоящего времени стафилококк является одним из главных возбудителей инфекций. В данном случае в профилактику включают иммунизацию рожениц стафилококковым анатоксином, а также проведение количественного и качественного анализа обсемененности молока родильниц с целью более строгого подхода к переводу новорожденного на вскармливание кипяченым грудным молоком. В норме в женском молоке содержится три класса иммуноглобулина — IgG, IgM и IgA, кипячение молока приводит к их разрушению.

Лечение. Комплекс лечебных мероприятий при стафилококковой инфекции определяет лечащий врач. Назначают антибиотики (пенициллин, антибиотики резерва), антистафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковую плазму, анатоксин.

Возбудители стрептококковых инфекций

Стрептококки являются возбудителями многих заболеваний человека, они относятся к роду Streptococcus сем. Streptococcaceae.

В определителе Берги род Streptococcus включает 21 вид и несколько серогрупп стрептококков, не имеющих видового названия и занимающих неопределенное систематическое положение. В патологии человека наибольшее значение принадлежит Streptococcus pyogenes (серогруппа А).

Впервые стрептококки в тканях при рожистом воспалении обнаружил в 1874 г. Т. Бильрот, а при гнойных заболеваниях и сепсисе — в 1879 г. Л. Пастер. В чистой культуре стрептококки были выделены и изучены в 1884 г. Ф. Розенбахом.

Морфология и физиология. Бактерии рода Streptococcus имеют шаровидную или овальную форму, диаметр их менее 2 мкм, размер клеток варьирует у разных видов. Так, клетки вида S. pyogenes имеют диаметр 0,6—1 мкм (рис. 50). Клетки в препарате располагаются попарно или образуют цепочки. Образование различной величины цепочек более характерно при росте на жидких питательных средах. Некоторые стрептококки, в частности S. pyogenes, имеют капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты. Стрептококки, как правило, неподвижны.

Стрептококки являются хемоорганотрофами с бродильным типом метаболизма. Они сбраживают глюкозу гомоферментативно с образованием молочной кислоты. Как и все бактерии, осуществляющие гомоферментативное расщепление глюкозы, стрептококки не способны синтезировать многие соединения (аминокислоты, пурины, пиримидины, витамины), поэтому их потребности в питательных веществах достаточно сложные. Культивируются на питательных средах с добавлением глюкозы, сыворотки или крови. Температурный оптимум роста 37°С, pH 7,6—7,8.

Стрептококки относятся к факультативным анаэробам. На кровяном агаре образуют мелкие сероватые или бесцветные колонии. Бактерии, обладающие капсулой, отличаются образованием мукоидных колоний. На жидких питательных средах для стрептококков характерен придонный, часто поднимающийся по стенке рост, пленки не образуется. Энтерококки (серогруппа D) обладают способностью расти на средах с добавлением 40% желчи.

По характеру роста на кровяном агаре стрептококки делят на три типа: 1) β-гемолитические стрептококки, образующие вокруг колонии прозрачную зону гемолиза; 2) α-гемолитические стрептококки, образующие вокруг колонии небольшую зеленоватую зону; 3) негемолитические стрептококки.

Виды стрептококков различаются по способности сбраживать углеводы, гидролизовать аргинин и эскулин, по характеру роста на питательных средах с добавлением 40% желчи, 6,5% натрия хлорида и другим признакам (табл. 11).

S. pyogenes способен образовывать некоторые внеклеточные ферменты, такие, как гиалуронидаза, протеиназа, дезоксирибонуклеаза, а также фибринолизин и др.

Антигены. В составе клеток стрептококков имеется несколько типов антигенов, позволяющих дифференцировать их друг от друга. Антигеном, который позволяет разделить стрептококки на серогруппы, является полисахарид (субстанция С). Серогруппы обозначают прописными латинскими буквами А, В, С, D, Е, F и т. д. Полисахаридный антиген является компонентом клеточной стенки стрептококков. У серогруппы А, в которую входит вид S. pyogenes, этот антиген является рамнозо-N-ацетилглюкозамином, у группы В — рамнозоглюкозамином, у группы D — глицеринтейхоевой кислотой, со-

Таблица 11. **Дифференциальные признаки видов стрептококков**

Признак	S. pyogenes	S. pneumoniae	S. faecalis
Расщепление:			
глицерина	−	−	+
лактозы	+	+	+
маннита	−	−	+
салицина	+	−	+
трегалозы	+	+	+
Гидролиз:			
аргинина	+	−	+
эскулина	+	−	+
Рост на средах:			
с 40% желчи	−	−	+
с 6,5% NaCl	−	−	+
Образование:			
фибринолизина	+	−	−
О-стрептолизина	+	+	−
S-стрептолизина	+	−	−

Обозначения: + положительная реакция; − отрицательная реакция.

держащей D-аланин и глюкозу. Полисахаридный антиген группоспецифичен. Дифференциация внутри группы возможна благодаря наличию других антигенов, разделяющих стрептококки на серовары. Химическая природа этих антигенов у разных групп неодинакова. В группе А ими являются белковые антигены М, R и Т. По М-антигену в настоящее время описано более 60 сероваров стрептококков серогруппы А.

В некоторых стрептококках серогруппы А обнаружены перекрестно реагирующие антигены. Антитела к ним реагируют с различными элементами мышечного волокна миокарда и тканью почки человека и некоторых экспериментальных животных. Предполагается участие перекрестно реагирующих антигенов в иммунопатологических процессах.

Токсинообразование и патогенность. Возбудителями большинства стрептококковых инфекций человека являются β-гемолитические стрептококки группы А (S. pyogenes). Их патогенность определяется способностью образовывать токсины, внеклеточные ферменты, а также компонентами самих бактериальных клеток. Стрептококки образуют несколько токсинов: О- и S-стрептолизины, лейкоцидин, цитотоксины и эритрогенины (эритрогенный токсин).

О-стрептолизин является термолабильным белком, выделяется в культурную жидкость стрептококками групп А, С и D. Токсин инактивируется кислородом воздуха, вызывает гемолиз эритроцитов человека, кролика и морской свинки, оказывает цитотоксическое действие на некоторые культуры клеток. О-стрептолизин обладает кардиотоксическим действием.

S-стрептолизин—токсин нуклеопротеидной природы, секретируется в среду, содержащую сыворотку. Токсин лизирует эритроциты человека, мышей, крыс, кроликов и некоторых других животных.

Лейкоцидин — относительно термостабильный белок, сохраняющий активность после 30-минутного нагревания при температуре 70°С.

Обладает способностью лизировать полиморфноядерные лейкоциты. Образуется высоковирулентными штаммами стрептококков.

Цитотоксины являются пептидами. Изучен токсин, образуемый так называемыми нефритогенными штаммами стрептококков. Нефритогенный токсин выделяется клеткой в среду, обладает способностью вызывать гломерулонефрит и гипертензию у кроликов при внутривенном введении.

Эритрогенины (скарлатинозный токсин) образуются штаммами стрептококков, выделенными от больных скарлатиной. Известно 4 серотипа эритрогенинов. Синтез эритрогенного токсина генетически детерминирован профагом.

К факторам, определяющим патогенность стрептококков, относятся ферменты гиалуронидаза, стрептокиназа и, возможно, другие, а также М-антиген и капсула, обладающие антифагоцитарными свойствами.

Как уже отмечалось, большую часть болезней стрептококковой этиологии у человека вызывают S. pyogenes. Эти болезни различаются по клинической картине и патогенезу. К ним относятся ангина, скарлатина, рожистое воспаление, ревматизм, острый гломерулонефрит, острые заболевания кожи и подкожной клетчатки, гнойные осложнения различной локализации и септицемия. Стрептококки группы B (S. agalactiae) иногда вызывают послеродовые инфекции и сепсис новорожденных, эрозивный стоматит. Стрептококки группы G могут вызывать респираторные инфекции и инфекции мочеполового тракта, групп H и K — эндокардиты человека. Энтерококки (S. faecalis, группа D), обитающие в кишечнике людей, при определенных условиях вызывают поражение желчевыводящих путей, подострый и хронический эндокардит, острые поражения кишечника у детей, раневую инфекцию, гнойные и септические процессы (о S.pneumoniae см. ниже).

Имеются исследования, указывающие на роль S. mutans в кариозном поражении зубов.

S. mutans обладает способностью расти на средах, содержащих 10% желчи, расщепляет сахара (лактозу, мальтозу, сахарозу, трегалозу) и спирты (маннит, сорбит), дает положительную реакцию Фогеса — Проскауэра, не гидролизует аргинин.

Экология и распространение. Стрептококки достаточно широко распространены в природе. По экологическому признаку бактерии рода Streptococcus делят на несколько экологических групп. К первой группе относят патогенные стрептококки, вызывающие заболевания только у человека (S. pyogenes). Вторую группу составляют патогенные и условно-патогенные стрептококки человека и животных (S. agalactiae, S. faecalis и др.). Третья экологическая группа — это условно-патогенные стрептококки человека (S. salivarius, S. mitis и др.). Патогенные и условно-патогенные стрептококки животных относятся к следующей экологической группе. В последнюю группу включены сапрофитные стрептококки (S. lactis и др.).

В организме человека стрептококки обнаруживаются в полости рта, верхних дыхательных путях, на коже, в кишечнике (например, S. faecalis). Источником инфекции при стрептококковых заболеваниях

являются здоровые носители, реконвалесценты и больные. Основной путь распространения возбудителя — воздушно-капельный.

Резистентность. Гемолитические стрептококки разных групп погибают при нагревании до 56°С через 30 мин. Стрептококки группы D более резистентны, они выдерживают нагревание в течение 30 мин при температуре 60°С.

Стрептококки группы А могут сохраняться на предметах, окружающих больного, и в пыли несколько дней. Они обладают высокой чувствительностью к пенициллину, стрептококки группы D резистентны к этому антибиотику.

Патогенез. Патогенез стрептококковых инфекций определяется как свойствами микроорганизма, так и состоянием иммунной системы макроорганизма, в том числе предварительно возникшей сенсибилизацией в результате ранее перенесенной болезни стрептококковой этиологии.

Стрептококковая ангина может возникнуть в результате экзогенного заражения при контакте с больным, а также вследствие эндогенного инфицирования, в частности при хроническом тонзиллите, в результате воздействия на организм факторов, снижающих его естественную резистентность. Определенное значение придается переохлаждению, как общему, так и местному, приводящему к нарушению гемодинамики в миндалинах. Рецидивирующие ангины являются проявлением специфической аллергизации.

Важное свойство микроорганизма — наличие М-антигена, который, будучи адгезином клеток стрептококков, способствует прикреплению бактерий к эпителию миндалин. Из первичного очага поражения микроорганизмы могут распространяться по лимфатическим путям или гематогенно, образуя новые очаги поражения различной локализации.

Роль стрептококков в этиологии ревматизма. Ревматизму, хронической стрептококковой инфекции обычно предшествуют заболевания глотки или миндалин стрептококковой этиологии. Однако факторы, определяющие развитие ревматического процесса, недостаточно раскрыты.

В последние годы возникло предположение о значении генетического фактора при ревматизме. Методом близнецовых обследований удалось установить, что у монозиготных близнецов процент конкордантности по ревматизму выше, чем у гетерозиготных.

В патогенезе ревматизма определенная роль принадлежит развивающейся гиперчувствительности замедленного типа. Патоморфологическим проявлением ревматического процесса является образование ревматических гранулем. Участие аллергического фактора в патогенезе ревматизма подтверждает и клиническая картина болезни.

Полагают, что в патогенезе ревматизма имеют значение и аутоиммунные процессы, однако это положение разделяется не всеми исследователями. В последние годы в возникновении хронического прогрессирующего течения болезни придается значение L-формам стрептококка.

Острый диффузный гломерулонефрит, так же как и ревматизм, возникает после перенесенных заболеваний глотки и миндалин стрептококковой этиологии. В отличие от ревматизма гломеруло-

нефрит может развиться после кожной формы стрептококковой инфекции. Экспериментальные данные дают основание полагать, что в патогенезе гломерулонефрита ведущее значение имеют иммунопатологические процессы, первостепенное значение придается повреждению клубочков комплексами антиген — антитело. В крови больных острым и хроническим нефритом определяются противопочечные аутоантитела.

Роль стрептококков в этиологии скарлатины. Скарлатина — острое инфекционное заболевание. Оно характеризуется общей интоксикацией, ангиной, ярко-красной сыпью, от чего и произошло название заболевания (scarlatinum — красный цвет).

Вопрос о возбудителе скарлатины длительное время оставался нерешенным. В 1902 г. Г. Н. Габричевский высказал предположение, что возбудителем этого заболевания является особый токсигенный гемолитический стрептококк. Однако стрептококки, выделяемые от скарлатинозных больных, не отличались по своим морфологическим, культуральным и серологическим свойствам от стрептококков, вызывающих другие стрептококковые инфекции. Вследствие этого многие исследователи отрицали роль стрептококка в этиологии скарлатины. Высказывались предположения, что возбудителем скарлатины является вирус и другие микроорганизмы, однако многочисленные попытки выделить вирус оказались безрезультатными. В настоящее время признается, что скарлатину вызывает особый вид гемолитического стрептококка группы А, который был выделен и подробно изучен американскими исследователями — супругами Г. Ф. и Г. Х. Дик в 1923—1924 гг.

Этот стрептококк в отличие от других стрептококков вырабатывает особый эритрогенный токсин, который нейтрализуется сывороткой больных скарлатиной. При внутрикожном введении этого токсина здоровым лицам, не болевшим скарлатиной и восприимчивым к ней, на месте введения возникает воспалительная реакция в виде покраснения и припухлости кожи (положительная реакция Дика). У лиц, перенесших скарлатину и невосприимчивых к заболеванию, вследствие наличия в организме антитоксинов эта реакция не наблюдается (отрицательная реакция Дика). При заражении здоровых лиц с положительной реакцией Дика скарлатинозным стрептококком в ряде случаев, но далеко не всегда возникает скарлатина. Антитела, индуцируемые скарлатинозным токсином, не нейтрализуют токсины других стрептококков. По антигенной структуре скарлатинозный стрептококк относится к серогруппе А, обладает М-антигеном.

Источником инфекции является больной или носитель. Передача возбудителя осуществляется воздушно-капельным путем, возможно заражение через поврежденную кожу.

Скарлатиной чаще всего болеют дети от 1 года до 8 лет. В патогенезе скарлатины имеют значение воспалительный процесс в виде ангины, действие эритрогенного токсина стрептококка в развитии интоксикации и последующее возникновение аллергии. Нередко при скарлатине отмечаются осложнения (отиты, лимфадениты, гломерулонефрит и др.).

Диагноз скарлатины ставят на основании клинической картины.

Иммунитет. При стрептококковых инфекциях образуются антитела к внеклеточным ферментам и токсинам стрептококков: гиалуронидазе, О-стрептолизину, стрептокиназе и др., а также к компонентам бактериальной клетки, в частности к М-антигену.

Иммунитет после перенесенных стрептококковых инфекций характеризуется малой напряженностью. Из образующихся антител протективными свойствами обладают только антитела к М-антигену, но при этом развивается иммунитет только к тому серовару стрептококка, который вызвал заболевание. Кроме того, быстрый иммунный ответ возникает у лиц, уже перенесших инфекцию, вызванную тем же сероваром стрептококка; у ранее не болевших людей иммунологический ответ слабый. Исключением из всех стрептококковых инфекций является скарлатина, при которой создается довольно стойкий антитоксический иммунитет.

У больных стрептококковыми инфекциями обнаружена повышенная кожная чувствительность к стрептококку. Кожные реакции на введение бактериальных клеток или стрептококкового аллергена по характеру развития относятся к гиперчувствительности замедленного типа.

Лабораторная диагностика. Основой лабораторной диагностики при стрептококковых инфекциях являются бактериологический и серологический методы. Материалом для исследования служат слизь из зева, гной, отделяемое ран, кровь и др. Слизь из зева, гной, отделяемое из ран засевают на кровяной агар, кровь — в жидкую питательную среду или на полужидкий агар. Из бульона и полужидкого агара выросшую культуру пересевают на кровяной агар. У выделенной культуры определяют серогруппу, а также наличие Т- и М-антигенов, при необходимости изучают комплекс биологических свойств.

Серологические методы направлены на выявление у больного антител к токсинам и ферментам стрептококков. При ревматизме изучают наличие антигиалуронидазы, анти-О-стрептолизина, антилезоксирибонуклеазы, антистрептокиназы и др. Нарастание титра перечисленных антител является достоверным показателем стрептококковой инфекции.

Профилактика. Профилактике возникновения и распространения стрептококковых инфекций придается большое значение. В первую очередь профилактика сводится к общим санитарно-гигиеническим мероприятиям, направленным на предотвращение возможного распространения инфекции, особенно в закрытых коллективах (детские сады, интернаты, санатории, воинские части и др.).

Для предупреждения хронических стрептококковых инфекций важным в системе профилактики является правильное лечение острых стрептококковых инфекций. Лечение больных ангиной и скарлатиной рассматривается как первичная профилактика ревматизма. В качестве вторичной профилактики больным для предупреждения рецидивов проводится пенициллинопрофилактика.

Специфическая профилактика при стрептококковых инфекциях пока не разработана.

Лечение. Основное значение в антибактериальной терапии имеет пенициллин. При наличии у больного чувствительности к пенициллину назначают другие антибиотики (эритромицин, тетрациклины и др.).

Streptococcus pneumoniae (пневмококки)

В настоящее время пневмококки включены в сем. Streptococcaceae и представляют собой самостоятельный вид Streptococcus pneumoniae.

Морфология и физиология. Пневмококки имеют округлую, слегка вытянутую форму, напоминающую контуры пламени свечи или ланцета. Располагаются парами. При пересевах на питательных средах могут образовывать короткие цепочки. Размеры клеток 0,5—1,2 мкм. Имеют капсулу, под капсулой расположен М-белок, аналогичный М-белку S. pyogenes, но отличающийся от него по антигенной специфичности. Грамположительны, неподвижны, спор не образуют (рис. 51).

Как и другие стрептококки, бактерии вида S. pneumoniae не способны синтезировать многие аминокислоты, пурины, пиримидины, витамины. Поэтому они растут только на средах с добавлением крови или сыворотки. Оптимум pH среды 7,6, температурный оптимум 37 °С.

На средах с добавлением крови или сыворотки пневмококки образуют мелкие колонии, в центре которых может наступить аутолиз. На кровяном агаре колонии окружены небольшой зоной позеленения.

В жидких средах пневмококки растут в виде диффузного помутнения. Образуют R-формы при потере способности синтезировать капсулу. Рост пневмококков угнетается рядом антибиотиков, но прежде всего пенициллином и макролидами.

Пневмококки обладают способностью расщеплять некоторые углеводы (см. табл. 11). Они образуют ряд ферментов: мурамидазу (лизоцим), гиалуронидазу, внеклеточную пептидазу, способную расщеплять IgA_1 слизистой оболочки.

Антигены. У пневмококков известно несколько типов антигенов: полисахаридный антиген, локализованный в клеточной стенке, капсульные антигены и М-белок.

Полисахаридный антиген аналогичен С-субстанции других стрептококков. Химически является рибитолтейхоевой кислотой, связанной с холинфосфатом.

Капсульные антигены — также полисахариды, состоят из повторяющихся в различном сочетании моносахаров: D-глюкозы, D-галактозы, и L-рамнозы. На основании различия в капсульных антигенах пневмококки разделены на сероварианты (серовары). В настоящее время насчитывается 83 серовара. Капсульные антигены пневмококков реагируют со стрептококками групп А и В, а также с клебсиеллами. Антигенов мешечной палочкой. В результате образования R-форм, т. 35, 29Е. Антипотери способности образовывать капсулу, у пневмок являются белки ются и капсульные антигены. игены обозначают

Токсинообразование. S. pneumoniae образуют г пневмолизины, а также лейкоцидин. α-Пневмол ксином менингококков бильным белком, обладает способностью ней который часто обнаружистрептолизина S. pyogenes. β-Пневмолизин и больных. Тяжесть течения

Экология и распространение. Естес количеством полисахаридного кокков является человек. Микроорганиоболочках верхних дыхательных пут ингококков являются: наличие инфекции является челове гентность бактерий к фагоцитозу, воздушно-капельным путем. Ч

увеличивается при длительном контакте с больным или носителем. Носительство и заболеваемость имеют сезонный характер; как и у других инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи, увеличение заболеваемости и носительства отмечается в зимний период.

Хотя естественным хозяином пневмококков является человек, известны заболевания и у животных (домашний скот, морские свинки, кошки, обезьяны). Заражение животных, как полагают, происходит от человека.

Резистентность. Вне организма пневмококки не обладают высокой резистентностью. При нагревании во влажной среде до 52—55°С они погибают через 8—10 мин, в 3% растворе карболовой кислоты через 1—2 мин. Длительное время могут сохраняться во внешней среде, если находятся в высушенной мокроте.

Патогенез. Инфицирование пневмококками слизистых оболочек не всегда приводит к возникновению инфекционного процесса. Важное место в патогенезе заболеваний занимает нарушение эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей в результате перенесенной инфекции, например вызванной риновирусом или некоторыми другими микроорганизмами.

Пневмококки относятся к числу бактерий, патогенное действие которых осуществляется без проникновения в эпителиальные клетки. Их адгезивные свойства связаны с М-белком.

Попав в дыхательные пути, пневмококки вызывают бронхит, пневмонию, а попав в кровь — бактериемию; у некоторых больных развиваются септикопиемия и менингит. Генерализованные формы инфекции чаще наблюдаются у детей раннего возраста или пожилых людей. Отмечена возможность возникновения генерализованной инфекции у людей с нарушением иммунной системы.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается нестойкий иммунитет, который носит типоспецифический характер. Возможны повторные заболевания.

Лабораторная диагностика. Основой лабораторной диагностики является бактериологический метод. Материал от больного (мокрота и др.) засевают на кровяной агар, при генерализованных процессах кровь засевают на жидкую среду. Если исследуют мокроту, то одновременно с посевом изучаемым материалом внутрибрюшинно заражают белых мышей. Через несколько часов стерильно взятую из сердца мышей кровь засевают сначала в бульон, содержащий сыворотку, а затем рассевают на плотную среду. Культуры идентифицируют по морфологическим и физиологическим свойствам с последующим серологическим типированием выделенной культуры.

Профилактика и лечение. Специфических средств профилактики не разработано. Имеют значение общие профилактические мероприятия. Для лечения используют пенициллин, макролидные антибиотики, тетрациклин.

Грамотрицательные кокки

Грамотрицательные кокки и коккобактерии (коккобациллы) относятся к сем. Neisseriaceae, в которое включены четыре рода.

Основное значение в патологии человека имеют два вида рода

Neisseria — N. meningitidis и N. gonorrhoeae, вызывающие соответственно менингококковую инфекцию и гонорею. Представители родов Branhamella, Moraxella также могут вызвать у человека воспалительные процессы. Бактерии рода Acinetobacter, по данным последних лет, являются этиологическим фактором внутрибольничных инфекций, а также, по-видимому, способны вызывать некоторые воспалительные процессы. Патогенность этих микроорганизмов признается не всеми исследователями.

Все перечисленные микроорганизмы объединены в одно семейство на основании некоторых общих признаков. По генетической совместимости некоторые виды мораксела сходны с рядом видов нейссерий.

Возбудители менингококковой инфекции

Менингококки (N. meningitidis) вызывают у человека менингококковую инфекцию, характеризующуюся различными клиническими формами.

Морфология и физиология. Менингококки были изучены А. Вакселъбаумом в 1887 г. Клетки менингококка имеют сферическую или слегка овоидную форму, диаметр клетки 0,6—1 мкм. В препаратах, приготовленных из спинномозговой жидкости, клетки располагаются попарно (рис. 52), обращенные друг к другу поверхности уплощены. Грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Имеют капсулу, которая может утрачиваться при пересевах. Неподвижны, имеют фимбрии. Спор не образуют.

Менингококки хемоорганотрофы, требовательные к условиям культивирования; аэробы, обладают цитохромоксидазой и каталазой. Культивируют менингококки на средах, содержащих нормальную сыворотку или дефибринированную кровь барана либо лошади.

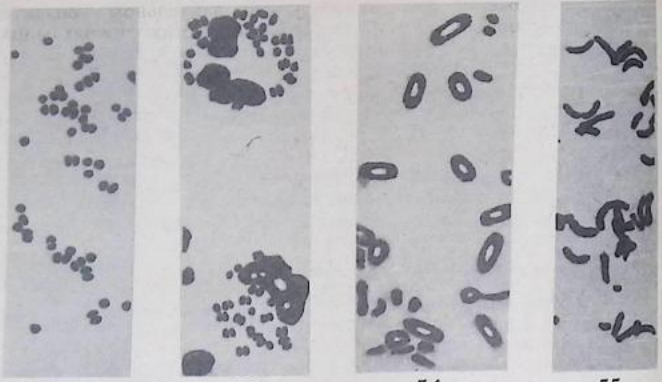
На сывороточном агаре через 18—20 ч образуют бесцветные нежные колонии вязкой консистенции. Рост менингококков стимулируется в условиях повышенной концентрации CO_2 и повышенной влажности. Температурные границы роста 30—38°С, оптимальная температура 37°С. Оптимальное значение pH среды 7,2—7,4.

Менингококки проявляют слабую сахаролитическую активность, расщепляют с образованием кислоты глюкозу и мальтозу. Образуют гиалуронидазу и нейраминидазу.

Антигены. У менингококков различают несколько антигенов. На основании иммунохимических различий капсульных антигенов менингококки делят на серогруппы A, B, C, D, X, Y, Z, W-135, 29E. Антигенами, разделяющими менингококки на серовары, являются белки наружной мембраны клеточной стенки. Эти антигены обозначают арабскими цифрами.

Токсинообразование и патогенность. Токсином менингококков является липополисахарид клеточной стенки, который часто обнаруживается в крови и спинномозговой жидкости больных. Тяжесть течения болезни в определенной степени связана с количеством полисахаридного токсина в крови.

Факторами патогенности менингококков являются: наличие капсулы, обеспечивающей резистентность бактерий к фагоцитозу,



52 53 54 55

Рис. 52. Менингококки в чистой культуре.

Рис. 53. Гонококки.

Рис. 54. Возбудитель чумы.

Рис. 55. Возбудитель холеры в чистой культуре.

фимбрий, с помощью которых бактерия прикрепляется к поверхности эпителиальных клеток, и ферментов — гиалуронидазы и нейраминидазы. К факторам патогенности относят также белок наружной мембраны с молекулярной массой 41 000. Этот белок является антигеном серовара 2; возможно, белок, так же как и фимбрии, способствует процессу адгезии. Ведущее значение в развитии генерализованных форм инфекции имеет токсин менингококков, действие которого может вызвать эндотоксический шок. Высокий уровень токсина приводит к снижению фракций C_2, C_3 и C_4 комплемента в 2—8 раз, а также к поражению сосудов. При менингкоккемии, как правило, появляется сыпь.

Заболеваемость чаще всего обусловливается менингококками серогруппы А, В и С. Менингококк группы А наиболее часто вызывает генерализованные формы болезни.

Экология и распространение. Естественный хозяин менингококков — человек, и менингококковой инфекцией болеет только человек. Менингококки вегетируют на слизистой оболочке носоглотки человека. Среди людей широко распространено носительство менингококков; носительство может быть коротким (2—3 нед) и более длительным, особенно при наличии воспалительных процессов в носоглотке.

Из лабораторных животных удается воспроизвести заболевание у обезьян и кроликов при субдуральном заражении их.

Источником инфекции является человек — больной или носитель. От человека к человеку менингококки передаются воздушно-капельным

путем. Риск заражения увеличивается при длительном контакте. Менингококковая инфекция регистрируется во многих странах мира.

Резистентность. Менингококки — нестойкие микроорганизмы, они чувствительны к высушиванию и охлаждению, в связи с чем взятый от больных материал должен быть сразу же засеян на питательные среды. При нагревании до температуры 50°С клетки погибают через 5 мин, быстро погибают при температуре ниже 22°С. Карболовая кислота (3% раствор) вызывает почти моментальную гибель менингококков. Менингококки чувствительны к антибиотикам пенициллинового ряда, тетрациклину, эритромицину и др.

Патогенез. В большинстве случаев попадание менингококков на слизистую оболочку верхних дыхательных путей не вызывает заметных нарушений ее, но может привести к возникновению носительства. Только иногда (10—15% случаев) попадание возбудителя на слизистую оболочку носа, глотки и, возможно, бронхов приводит к развитию воспаления. Возбудитель может попадать в кровь и тогда возникает бактериемия. Бактериемия сопровождается распадом менингококков, что приводит к токсемии, играющей важную роль в патогенезе болезни. В большинстве случаев бактериемии менингококк проникает в мозговые оболочки и вызывает развитие менингита или менингоэнцефалита.

Менингококковая инфекция может быть локальной, протекающей в виде носительства менингококков, острого назофарингита, менингококковой пневмонии, а также генерализованной. Формами последней являются менингококкемия, менингококковый менингит, или эпидемический цереброспинальный менингит, менингоэнцефалит, менингококковый эндокардит, артрит или полиартрит и иридоциклит.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет при генерализованных формах достаточно напряженный, повторные заболевания и рецидивы возникают редко. При генерализованных формах уменьшается содержание Т-лимфоцитов, что коррелирует с тяжестью болезни. Ко 2-й неделе отмечается повышение количества В-лимфоцитов. Иммунный ответ организма в значительной степени зависит от интенсивности образования антител к различным антигенам клетки (полисахаридным и белковым). Полисахаридные антигены серогрупп А и С обладают высокой иммуногенностью, полисахариды серогруппы В почти неиммуногенны.

При менингококковой инфекции в сыворотке крови больных появляются специфические антитела — бактерицидные, агглютинины и др. Наибольшее значение в защите организма придается бактерицидным антителам.

Антитела от иммунизированной матери могут передаваться плоду трансплацентарным путем и обнаруживаются в 50% случаев, но антитела удается определить только в течение 2—5 мес после рождения ребенка.

Лабораторная диагностика. В зависимости от клинической формы менингококковой инфекции материалом для исследования служит слизь задней стенки глотки при подозрении на менингококковые менингит и назофарингит, спинномозговая жидкость при подозрении на менингит, кровь при подозрении на менингококкемию. Материал из носоглотки и осадок спинномозговой жидкости сразу после взятия засевают на

Таблица 12. **Дифференциальные признаки некоторых видов Neisseria и Branhamella catarrhalis**

Признак	N. meningitidis	N. gonorrhoeae	N. subflava	N. mucosa	Branhamella catarrhalis
Каталаза	+	+	+	+	+
Оксидаза	+	+	+	+	+
Пигмент	−	−	+	−	−
Рост при 22°С	−	−	+	+	+
Потребность для роста в сыворотке или крови	+	+	−	−	−
Образование кислоты при расщеплении углеводов:					
глюкоза	+	+	+	+	−
лактоза	−	−	−	(+)	−
мальтоза	+	−	+	−	−
сахароза	−	−	±	−	−
Восстановление нитратов	−	−	−	+	−

Обозначения: +85—100% штаммов положительны; ±16—84% штаммов положительны; (+) положительная замедленная реакция.

питательный агар, содержащий 20% нормальной сыворотки или 5% дефибринированной крови лошади или барана. Слизь из носоглотки засевают на две чашки, питательная среда одной из них должна содержать антибиотик ристомицин (или линкомицин) для подавления грамположительной флоры. Кровь засевают в полужидкий агар (5—10 мл крови в 50 мл агара), и ежедневно делают высевы на плотные питательные среды. Посевы инкубируют при 37°С. Из спинномозговой жидкости и крови делают препараты и окрашивают их по Граму и фуксином или метиленовым синим.

Выросшую культуру идентифицируют вначале по трем тестам, дающим возможность отнести ее к роду Neisseria. Это характерные морфологические свойства, отрицательная окраска по Граму и положительная реакция на оксидазу. Идентификация вида N. meningitidis проводится на основании комплекса свойств, представленных в табл. 12. В связи с тем что в носоглотке часто обитают другие нейссерии (N. subflava, N. sicca, N. mucosa), менингококки приходится дифференцировать от этих видов и от Branhamella catarrhalis. У идентифицированной как менингококк культуры определяют серогруппу со специфическими сыворотками в реакции агглютинации или преципитации.

При симптомах менингита в качестве экспресс-диагностики возможно изучение наличия антигена в спинномозговой жидкости с групповыми преципитирующими сыворотками путем постановки реакций встречного иммуноэлектрофореза или радиоиммунологическим методом.

Обнаружение антител в крови больных проводят в реакции РНГА с эритроцитами, обработанными группоспецифическими полисахаридами.

Профилактика. Профилактика менингококковой инфекции сводится

к раннему выявлению в детских учреждениях заболевших назофарингитом и их изоляции. Больные менингококковым менингитом, менингококкемией и менингококковым назофарингитом подлежат госпитализации.

Разработана менингококковая химическая вакцина на основе полисахаридных антигенов серогрупп А и С. Испытание этой вакцины в ряде стран показало ее достаточно высокую эффективность, но она создает иммунитет только против менингококков серогрупп А и С.

Лечение. Комплекс лечебных мероприятий определяет лечащий врач. В качестве этиотропных препаратов назначают антибиотики пенициллин, левомицетин, рифампицин и сульфаниламидные препараты.

Возбудитель гонореи

Гонококки (N. gonorrhoeae) являются возбудителями острого гнойного воспаления мочеполовых путей — гонореи. Гонококк может вызвать гонококковую бленнорею новорожденных и другие воспалительные процессы. Впервые гонококк был обнаружен в 1879 г. А. Нейсером, в чистой культуре получен Э. Буммом.

Морфология и физиология. Гонококки имеют неправильную шаровидную форму, сходную с кофейным зерном. Длина клетки 1,25—1,6 мкм, ширина 0,7—0,8 мкм. Грамотрицательны, неподвижны, спор не образуют; обладают фимбриями. Располагаются парами (рис. 53).

По физиологическим свойствам во многом сходны с менингококками. Хемоорганотрофы, требовательны к условиям культивирования; аэробы. Обладают каталазой и оксидазой. Культивируются на питательных средах, содержащих сыворотку, кровь или асцитическую жидкость. Температурные границы роста 30—38,5°С, оптимальная температура культивирования 37°С. Рост стимулируется в условиях наличия повышенной концентрации углекислоты. На питательном агаре с добавлением асцитической жидкости гонококки вырастают через 24—48 ч в виде прозрачных колоний с ровными краями и гладкой блестящей поверхностью. Обладают слабой сахаролитической активностью (см. табл. 12).

Антигены. Антигенная структура гонококков изучена мало, общепринятого деления на серогруппы и серовары нет.

Токсинообразование. Экзотоксинов гонококки не образуют, их токсической субстанцией является липополисахарид клеточной стенки.

Резистентность. Гонококки малоустойчивы вне человеческого организма, быстро погибают при высыхании, температуре выше 40°С; при 56°С погибают через 5 мин. Губительное действие на гонококки оказывают растворы нитрата серебра (1:10 000) и калия перманганата (1:50). Гонококки чувствительны к пенициллину, ампициллину, бициллину, тетрациклину, эритромицину, канамицину.

Патогенез. Естественным хозяином гонококков является человек. основной путь передачи возбудителя половой. У мужчин гонококки первично поражают уретру, у женщин — шейку матки, при затекании гноя могут поражаться уретра, крипты преддверия влагалища и прямая кишка.

Один из факторов патогенности гонококков — наличие фимбрий, с помощью которых они прикрепляются к эпителиальным клеткам мочеполового тракта. В основном гонококки обладают способностью соединяться с микроворсинками цилиндрического эпителия. Небольшую часть прикрепившихся гонококков окружает мембрана клетки и гонококки в конечном итоге попадают внутрь клетки. Механизм проникновения аналогичен механизму фагоцитоза. В плоский эпителий гонококки не проникают. Этим объясняется первичная клиническая картина острой гонореи (уретра и шейка матки выстланы цилиндрическим эпителием). Гонококки редко вызывают генерализованные процессы, но могут явиться причиной гонококкового сепсиса. У женщин иногда поражаются придатки матки, у мужчин — семенные пузырьки, предстательная железа. При гонококковой инфекции возможны и экстрагенитальные воспалительные процессы (артриты и др.). Гонококки могут поражать конъюнктиву глаз и явиться соответственно возбудителем бленнореи.

Иммунитет. Перенесенное заболевание не создает невосприимчивости к повторному заражению. При гонорее отчетливо выражен процесс фагоцитоза, он носит незавершенный характер.

Лабораторная диагностика. Основной метод диагностики — бактериоскопический. У мужчин исследуют отделяемое уретры, у женщин — отделяемое уретры, влагалища и прямой кишки. При необходимости в соответствии с клинической картиной берут для исследования другой материал. Из полученного от больных материала готовят препараты на двух стеклах и окрашивают по Граму и метиленовым синим. Наличие характерных бобовидных парных грамотрицательных кокков, расположенных внутриклеточно, дает основание дать положительный ответ. В препаратах от больных, леченных антибиотиками или сульфаниламидными препаратами, могут выявляться измененные кокки, например шаровидные и более крупные, чем обычно. Бактериоскопический диагноз ставят на основании наличия только типичных гонококков.

Если при бактериоскопии гонококки обнаружить не удается, используют бактериологический метод выделения культуры гонококков. Посев делают на среды, содержащие асцитическую жидкость (асцит-агар) или на другие среды, например среду с гидролизатом казеина, дрожжевым аутолизатом и нативной сывороткой (КДС-I). Среды для посева должны быть свежеприготовленными. Выросшую культуру идентифицируют по морфологическим, культуральным и физиологическим свойствам (см. табл. 12).

При хронической гонорее и наличии осложнений возможна постановка реакции связывания комплемента.

Профилактика. Осуществляются в основном меры общественной профилактики, связанной с выявлением и лечением источника заражения, контролем за полнотой и качеством лечения и др. Средств специфической профилактики нет.

Лечение. Этиотропными препаратами являются антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклин, канамицин и др. Перечень рекомендуемых препаратов определяется инструкциями Министерства здравоохранения СССР.

СЕМЕЙСТВО ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ (ENTEROBACTERIACEAE)[1]

К семейству кишечных бактерий, или энтеробактерий, принадлежат микроорганизмы, для значительного большинства которых средой обитания является кишечник человека или позвоночных животных. Семейство подразделено на пять основных групп, или триб: Escherichieae, Klebsielleae, Proteae, Yersinieae и Erwinieae. Триба включает один или несколько родов, которые в свою очередь подразделены на виды и в ряде случаев на биологические варианты (биовары).

Морфология и физиология. Микроорганизмы сем. Enterobacteriaceae представляют собой палочки длиной 1—5 мкм и толщиной 0,4—0,8 мкм. Они хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, грамотрицательны. Многие из них подвижны благодаря наличию перитрихиально расположенных жгутиков и могут иметь капсулу. Спор не образуют. У многих штаммов, принадлежащих к разным родам энтеробактерий: эшерихиям, сальмонеллам, шигеллам, клебсиеллам, протеям, выявлены ворсинки (пили) общего типа, а у некоторых штаммов — половые ворсинки (секс-пили), с которыми связаны их адгезивные и другие свойства.

Все энтеробактерии являются факультативными анаэробами, хорошо растут на средах с мясным экстрактом. Они обладают выраженной ферментативной активностью, связанной с образованием многочисленных сахаролитических, протеолитических и других ферментов, как конститутивных, так и индуцибельных. Вместе с тем наблюдаемые различия в перечисленных признаках имеют таксономическое значение и используются для родовой и видовой дифференциации и идентификации энтеробактерий. Некоторые из этих признаков служат основанием для определения отдельных биоваров среди одного и того же вида бактерий.

К основным признакам, указывающим на принадлежность энтеробактерий к одной из пяти триб относятся: 1) характер продукта, образующегося при сбраживании глюкозы: кислóты, бутандиол, их смеси; 2) реакция с метиловым красным; 3) образование ацетилметилкарбинола и положительная реакция Фогеса — Проскауэра; 4) восстановление нитратов; 5) образование уреазы; 6) рост в присутствии KCN и некоторые другие.

Главными биохимическими признаками, служащими для определения родовой и видовой принадлежности энтеробактерий, являются их способность ферментировать различные углеводы до образования кислоты или газа, образование индола, сероводорода, декарбоксилаз аминокислот (лизина, орнитина и др.), утилизация цитрата, тартрата и др.

Антигены. Антигенное строение служит одним из существенных критериев, на которых основывается классификация, а также идентификация энтеробактерий. Различают три основных типа антигенов: 1) О-соматический антиген; 2) Н-жгутиковый антиген; 3) К-антигены. О-антиген является составной частью липополисахарида наружного

[1] Международным таксономическим комитетом рекомендовано новое название Enterobacteraceae.

слоя клеточной стенки. Специфичность О-антигена определяется детерминантными сахарами (гексозами и аминосахарами), ковалентно связанными с базисной частью ЛПС (см. строение клеточной стенки). Н-антиген локализован в жгутиках клетки. Он состоит из белка флагеллина. Капсульные К-антигены, так же как О-антигены, содержатся в ЛПС клеточной стенки, но в более поверхностном слое. Они маскируют О-антигены.

В связи с этим для определения О-антигена у бактерий, обладающих К-антигеном, необходимо разрушить последний путем кипячения или автоклавирования культуры. К-антигены по химическим свойствам относятся к кислым полисахаридам. К К-антигенам относятся К-антигены E. coli, М-антигены Salmonella schottmuelleri, Vi-антиген возбудителя брюшного тифа, который обнаруживается также у S. parathyphi C и некоторых штаммов E. coli. Все эти антигены характеризуются иммунохимической специфичностью, что позволяет дифференцировать роды и виды, а также выделять среди них серогруппы и серологические варианты (серовары). Антигенное строение энтеробактерий изучают в реакциях агглютинации, непрямой (пассивной) гемагглютинации, преципитации, в частности при иммуноэлектрофорезе и других иммунологических реакциях с соответствующими диагностическими сыворотками.

Кроме перечисленных антигенов, у энтеробактерий обнаружены общие антигены. Один из них (антиген Кунина) связан с ЛПС, другой — с белками клеточной стенки. Антиген Кунина имеет сходство с антигеном, обнаруженным в толстой кишке людей, страдающих язвенным колитом.

Экология и распространение. Средой обитания для значительного большинства энтеробактерий является кишечный тракт позвоночных животных и человека. Представители трибы Erwinieae и некоторых родов трибы Klebsielleae в кишечнике не обнаруживаются. Однако по многим другим признакам они соответствуют характеристике данного семейства.

В организме человека многие энтеробактерии содержатся в составе микробных биоценозов тонкой и толстой кишки. Патогенные виды встречаются только у больных и бактерионосителей.

С испражнениями людей и животных энтеробактерии попадают в окружающую среду. В ней они могут сохраняться в течение самых различных сроков в зависимости от вида и условий. Некоторые из них (E. coli, Citrobacter, Enterobacter) используются в санитарной микробиологии в качестве показателей фекального загрязнения окружающей среды.

Предполагают, что родоначальником трибы Escherichieae является кишечная палочка E. coli, из которой в процессе эволюции сформировались другие представители семейства энтеробактерий.

Патогенность. Патогенное действие энтеробактерий связано с липополисахаридами клеточной стенки.

Вирулентность энтеробактерий определяется их адгезивной способностью, которая обусловлена положительным хемотаксисом меж-

ду поверхностными структурами микроба и рецепторами эпителиальных клеток. Кроме того, адгезивность объясняется наличием у многих энтеробактерий ворсинок, а также структурой ЛПС. После «прилипания» к эпителиальным клеткам эшерихии, вызывающие дизентериеподобные коли-инфекцию, и шигеллы проникают внутрь этих клеток и там размножаются: сальмонеллы размножаются в макрофагах лимфоидной ткани тонкой кишки (в пейеровых бляшках) и внутренних органах, а эшерихии — на поверхности клеток. Затем бактерии поступают в просвет кишки.

Токсигенность энтеробактерий обусловлена эндотоксином и экзотоксинами (энтеротоксинами и цитотоксинами). Первый представляет собой ЛПС клеточной стенки. Он освобождается только после разрушения бактериальных клеток. Энтеротоксигенные эшерихии продуцируют два типа энтеротоксина белковой природы, которые различаются чувствительностью к температуре. Их образование контролируется Ent-плазмидой. Термолабильный энтеротоксин, образуемый эшерихиями и шигеллами, по своим свойствам близок к холерогену, продуцируемому холерным вибрионом. Показано, что способность образовывать энтеротоксины присуща многим эшерихиям, вызывающим коли-энтериты и дизентериеподобные заболевания, а также шигеллам Флекснера, Зонне, сальмонеллам и др.

Патогенез. Среди семейства энторобактерий имеют патогенные, условно-патогенные и сапрофитические виды. Патогенные представители вызывают у людей, а также у животных различные по патогенезу и клиническому проявлению инфекционные заболевания, классифицируемые как эшерихиозы, шигеллезы, сальмонеллезы и др. Бактерии рода Erwinia патогенны для растений.

Наиболее распространены в настоящее время заболевания людей, вызванные бактериями, принадлежащими к трибе Escherichieae родам Escherichia, Salmonella, Shigella, трибе Klebsielleae (Enterobacter, K. pneumoniae), трибе Proteeae (P. vulgaris и др.), трибе Yersinieae (Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis). При этом некоторые виды и биовары эшерихий, сальмонелл, клебсиелл, протеев и иерсиний вызывают внутрибольничные инфекции, особенно среди детей младшего возраста.

Отношение к антибиотикам. Первоначально значительное большинство энтеробактерий обладало сравнительно высокой чувствительностью к стрептомицину, ампициллину и особенно к антибиотикам широкого спектра действия — тетрациклинам и левомицетину. В последнее десятилетие число антибиотикоустойчивых штаммов разных родов энтеробактерий резко возросло. По своей природе эта резистентность является приобретенной, поскольку она обусловлена конъюгативными R-плазмидами, которыми энтеробактерии обмениваются не только между собой, но и с представителями других семейств, например псевдомонасами.

У здоровых людей превалирует антибиотикоустойчивые штаммы E. coli, число которых в отдельных странах достигает внушительных цифр (например, в Японии 70%). У животных этот показатель еще выше (92%) в связи с добавлением тетрациклинов к кормам. Эти данные

указывают на то, что кишечная палочка является источником плазмидной резистентности к антибиотикам.

Высокая устойчивость к антибиотикам обнаружена среди шигелл. Так, к ампициллину оказались резистентными до 90% шигелл Зонне, циркулирующих в Англии, несколько меньше резистентных штаммов выделен в других странах. Аналогичная ситуация сложилась с сальмонеллами. Отмечается нарастание числа заболеваний эшерихиозами, дизентерией, боюшным тифом, сальмонеллезами, а также внутри больничными инфекциями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами сальмонелл и протеем.

Триба Escherichieae

К трибу Escherichieae относится 5 родов: I — Escherichia, II — Edwardsiella, III — Citrobacter, VI — Salmonella, V — Shigella. Большинство патогенных энтеробактерий принадлежит к трем родам: Escherichia, Salmonella и Shigella.

Эшерихии

Род E. coli представлен единственным видом и многочисленными биоварами и сероварами, различающимися некоторыми биохимическими, антигенными и патогенными свойствами.

Кишечную палочку впервые выделил из фекалий человека в 1885 г. Т. Эшерих. В дальнейшем было установлено, что подобные бактерии широко распространены в природе. Они встречаются в кишечнике почти всех видов млекопитающих, птиц, рыб и рептилий, а также в воде, почве и других объектах окружающей среды.

Морфология и физиология. По своим морфологическим и тинкториальным свойствам E. coli напоминает другие энтеробактерии. Среди кишечных палочек встречаются подвижные и неподвижные варианты. Некоторые штаммы имеют выраженную капсулу и образуют слизистые колонии. S-формы E. coli на питательном агаре формируют опалово-мутноватые, слабовыпуклые, влажные, с ровным краем и блестящей поверхностью колонии, которые легко суспендируются в солевом растворе. Переходные S- и R-формы образуют плоские, с шероховатой поверхностью и неровными краями колонии, которые плохо суспендируются в солевом растворе. Кишечная палочка вызывает равномерное помутнение жидкой питательной среды с образованием небольшого осадка.

E. coli — факультативный анаэроб, хорошо растет на обычных питательных средах при слабощелочной реакции среды и оптимальной температуре 37°С. Рост и размножение бактерий возможны при довольно значительных колебаниях pH среды и температурного режима.

Кишечная палочка обладает наиболее высокой ферментативной активностью. Она утилизирует ацетат в качестве единственного источника углерода, восстанавливает нитраты в нитриты. Ферментирует глюкозу и другие углеводы с образованием пирувата, который затем превращается в молочную, уксусную, муравьиную кислоты. При расщеплении части муравьиной кислоты выделяются CO_2 и H_2.

Таблица 13. **Дифференциальные признаки некоторых родов трибы Escherichieae**

Признак	Escherichia	Shigella	Salmonella	Klebsiella	Proteus
Подвижность	+	−	+	−	+
Индолообразование	+	в	−	−	+
Наличие β-галактозидазы	+	в	в	+	−
Реакция с метиловым красным	+	+	+	−	+
Реакция Фогеса — Проскауэра (на ацетилметилкарбинол)	−	−	−	+	−
Утилизация цитратов	−	−	+	+	в
» d-тартрата	в	−	в	−	−
Образование H_2S	−	−	+	−	в
Разложение мочевины (уреаза)	−	−	−	+	+
Декарбоксилирование лизина	в	−	+	+	−
Дезаминирование фенилаланина	−	−	−	−	+
Ферментация глюкозы с образованием газа	+	−	+	+	+
Ферментация лактозы	+	−	−	+	−
» сахарозы	в	−	−	+	в
» маннита	+	в	+	+	−

Обозначения: + постоянное обнаружение признака; − постоянное отсутствие признака; в − вариабельное проявление признака.

Большинство штаммов ферментирует лактозу. Однако встречаются варианты, медленно сбраживающие лактозу или вовсе не обладающие этой способностью.

Сравнительная характеристика E. coli с другими родами энтеробактерий дана в табл. 13.

Антигены. Кишечная палочка имеет сложную антигенную структуру. Она содержит соматический, или О-антиген, поверхностный (капсульный, оболочечный) К-антиген и жгутиковый Н-антиген. О-антигены у бактерий трибы Escherichieae имеет сходное химическое строение и связаны с ЛПС клеточной стенки. Н-антигены имеются только у жгутиковых форм бактерий и состоят из белка флагеллина.

О-антигены являются основными антигенами, определяющими серологическую группу эшерихий. В настоящее время описано около 170 О-серогрупп E. coli. Большинство эшерихий, принадлежащих к разным О-серогруппам, связаны друг с другом перекрестными антигенными связями. Около 100 серогрупп имеют антигенные связи с шигеллами, сальмонеллами и другими энтеробактериями.

К-антигены представлены тремя антигенами, обозначаемыми буквами A, B и L. Они отличаются друг от друга чувствительностью к нагреванию и химическим веществам. К-антигены обладают способностью маскировать О-антигены, которые можно выявить только после разрушения первых кипячением культуры. Эшерихии содержат около 97 разных К-антигенов, преимущественно В-типа.

Н-антигены в отличие от О- и К-антигенов являются типоспецифическими. У эшерихий описано 50 разных Н-антигенов.

Антигены эшерихий обозначают антигенными формулами, указывающими на серогруппу, например E. coli O126:K60(B6), или серовар – E. coli O126:K60(B6):H2.

Резистентность. Эшерихии обладают несколько большей устойчивостью к факторам окружающей среды, чем шигеллы и сальмонеллы. Они могут в течение нескольких месяцев сохраняться в воде и почве, погибают при нагревании до 55°С в течение часа, а при 60°С — через 15 мин; в 5% растворе фенола, 3% растворе хлорамина и в растворе сулемы 1:1000 — через несколько минут.

Патогенез коли-инфекции. Кишечные палочки вызывают несколько патогенетических и клинических форм инфекционного процесса. Их патогенные особенности коррелируют в определенной степени с содержанием соответствующего О-антигена, т. е. с принадлежностью к той или иной серогруппе. Так, например, при инфекциях мочевыводящих путей встречаются серогруппы О2, О6, О9 и др., при холецистите — О1, О8, О11 и др., при аппендиците — О1, О2, О8 и др. Кроме того, кишечная палочка может вызывать перитонит, сепсис, эндотоксический (септический) шок, пищевые токсикоинфекции.

Нередки случаи, когда кишечная палочка в ассоциациях со стафилококком или некоторыми грамотрицательными бактериями (протеи, псевдомонас) является причиной внутрибольничных инфекций в хирургических, гинекологических клиниках, в отделениях для новорожденных и т. д., вызывая нагноение ран и воспалительные процессы. Велика роль кишечной палочки в возникновении острых кишечных инфекций, объединенных в группу эшерихиозов. В этих случаях установлена еще более тесная взаимосвязь между определенными серогруппами эшерихий и нозологическими формами вызываемых ими инфекций. К ним относятся коли-энтериты, преимущественно детей раннего возраста, дизентериеподобные и холероподобные заболевания детей и взрослых. При коли-энтеритах детей раннего возраста чаще всего выделяют энтеропатогенные эшерихии серогрупп О26, О55, О111 и др., при дизентериеподобных заболеваниях — О25, О124, О144 и др., при холероподобных инфекциях — энтеротоксигенные эшерихии О1, О15, О78, О148 и др.

Возбудители коли-энтеритов и холероподобных заболеваний размножаются на поверхности эпителиальных клеток кишки, дизентериеподобных заболеваний — внутри эпителиальных клеток, как и шигеллы. При разрушении бактерий освобождается эндотоксин. Он обладает пирогенными свойствами, в больших дозах угнетает фагоцитоз. Возбудители холероподобных заболеваний — энтеротоксигенные эшерихии образуют секретируемые токсины белковой природы — энтеротоксины, которые различаются по чувствительности к температуре и другим признакам. Так, термолабильный энтеротоксин, близкий к холерогену, стимулирует активность аденилциклазы и вызывает накопление цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), что приводит к нарушению секреции и развитию острой диареи. Термостабильный энтеротоксин активирует гуанилциклазу и вызывает образование цГМФ.

Иммунитет. При коли-бактериозах, проявляющихся гнойными

воспалительными процессами, часто ослабляется иммунная система организма, угнетается фагоцитарная реакция, что приводит к нарушению естественных барьеров и распространению возбудителя.

В иммунитете при эшерихиозах ведущую роль играют: 1) трансплацентарная передача антител (IgG) и их проникновение из крови ребенка в кишечник; 2) пассивная энтеральная иммунизация антителами материнского молока; 3) продукция секреторных антител SIgA лимфоидными клетками кишечника. Иммунитет детей раннего возраста при дизентериеподобной коли-инфекции принципиально отличается от такового при коли-энтерите. При этом основное значение имеют полученные от матери IgG, которые диффундируют из крови в просвет кишки. В то же время эти антитела не предохраняют детей от колиэнтерита, а содержащиеся в крови матери антитела IgM не способны преодолеть плацентарный барьер. Этим объясняются невосприимчивость детей первых месяцев жизни к эшерихиям, вызывающим дизентериеподобную коли-инфекцию, и шигеллам и высокая чувствительность к возбудителям коли-энтеритов.

Образование местного иммунитета в кишечнике детей грудного возраста, а в некоторых случаях и у более старших детей связано с секреторными антителами SIgA, содержащимися в грудном молоке. Пассивная энтеральная иммунизация этими антителами, а также продукция секреторных антител аналогичного класса лимфоидными клетками кишечника способствуют покрытию ими слизистой оболочки кишки, что препятствует «прилипанию» к ней бактерий. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании и не получившие достаточного количества IgM и IgA, более восприимчивы к колиэнтеритам.

Лабораторная диагностика. При кишечной коли-инфекции, а также при перитоните, септических состояниях только на основании бактериологического исследования, сопровождающегося выделением чистой культуры E. coli, можно поставить окончательный диагноз заболевания. Идентификацию выделенной культуры проводят по морфологическим и биохимическим признакам; желательно также определение серогруппы возбудителя.

Выделение чистой культуры сопряжено с определенными трудностями. Они связаны с наличием в исследуемом материале (фекалии) банальных эшерихий, представителей нормальной микрофлоры кишечника. Эти бактерии вместе с энтеропатогенными штаммами образуют однотипные колонии на дифференциально-диагностических средах. Идентификация выделенных эшерихий может быть произведена только на основании определения их принадлежности к определенной серогруппе, в реакциях агглютинации с диагностическими групповыми и типоспецифическими сыворотками.

Специфическая профилактика эшерихиозов не разработана.

Для лечения коли-инфекций пользуются антибиотиками (полимиксин, ампициллин, тетрациклины).

Сальмонеллы

К роду Salmonella относятся возбудители брюшного тифа, паратифа и сальмонеллезов. Название рода происходит от имени американского

исследователя Д. Сальмона. Сальмонеллы подразделены на 4 подрода, которые включают 65 серогрупп и около 2000 сероваров.

Морфология, физиология и биохимия сальмонелл соответствуют основном тем признакам, которые присущи всем энтеробактериям. К этому можно добавить характерный для некоторых сальмонелл (S. schottmuelleri, S. enteritidis) культуральный признак — валообразование, который выражается в образовании слизистого вала вокруг колонии, выросшей на питательном агаре.

Сальмонеллы являются ферментативно активными бактериями, хотя несколько уступают в этом отношении эшерихиям. Основные биохимические характеристики сальмонелл приведены в табл. 14. Дифференциация многочисленных представителей данного рода производится на основании их ферментативных свойств и антигенной структуры.

Таблица 14. **Дифференциальные признаки некоторых сальмонелл**

Род сальмонелл	Ферментация					Образование	
	глюкозы	лактозы	мальтозы	арабинозы	маннита	индола	сероводорода
S. typhi	К	—	К	К	К	—	+
S. paratyphi	КГ	—	КГ	КГ	КГ	—	—
S. schottmuelleri (paratyphiß)	КГ	—	КГ	КГ	КГ	—	в
S. typhimurium	КГ	—	КГ	КГ	КГ	—	+

Обозначения: К — образование кислоты; КГ — образование кислоты и газа; + обнаружение признака; — отсутствие признака; в — вариабельный признак.

По устойчивости к факторам окружающей среды сальмонеллы незначительно отличаются от эшерихий.

Антигены. Сальмонеллы, так же как и эшерихии, имеют сложную антигенную структуру. Они содержат О-антигены (соматические) и Н-антигены (жгутиковые). Некоторые сальмонеллы имеют К-антиген. По своей химической структуре О-антигены сальмонелл аналогичны тем же антигенам эшерихий. Они отличаются друг от друга только структурой концевых звеньев полисахаридного компонента ЛПС, определяющим иммунохимическую специфичность грамотрицательных бактерий. Н-антигены могут существовать в двух разных фазах: специфической 1-й фазе и менее специфической, или групповой, 2-й фазе. Систематическая разработка антигенного строения различных сальмонелл была проведена Ф. Кауфманом, который в 1934 г. предложил серологическую классификацию этих бактерий. Все известные в то время сальмонеллы (около 700) он разделил на 44 серологических типа в редакциях агглютинации с диагностическими монорецепторными сыворотками.

Эта схема в последующие годы неоднократно расширялась Ф. Кауфманом и П. Уайтом и сейчас включает около 2000 сероваров сальмонелл, которые входят в состав 4 подродов.

К подроду I — S. kauffmani — относится большая часть пато-

Таблица 15. **Сефологическая классификация сальмонелл**

Группа, вид или серовар	О-антиген	Н-антиген	
		фаза 1	фаза 2
Группа А			
S. paratyphi A	1,2,12	a	–
Группа В			
S. schottmuelleri	1,4,(5),12	b	1,2
S. abony	1,4,(5),12	b	e, n, x
S. typhimurium	1,4,(5),12	i	1,2
S. derby	1,4,(5),12	f, g	(1,2)
S. wien	1,4,12,27	b	1, w
S. haifa	1,4,(5),12	z^{10}	1,2
S. heidelberg	1,4,(5),12	r	1,2
Группа C_1			
S. hirschfeldii (S. paratyphi C)	6,7,(Vi)	c	1,5
S. choleraesuis	6,7	(c)	1,5
S. montevideo	6,7	g, m, s, (p)	–
S. leopoldville	6,7	b	z_{28}
S. bonn	6,7	l,v	e, n, x
Группа D_1			
S. typhi	9,12,(Vi)	d	–
S. enteritidis	1,9,12	g,m	–
S. dublin	1,9,12,(Vi)	g,p	–
S. rostoc	1,9,12	g, p, u	–
S. moscow	9,12	g,q	–
S. gallinarum	1,9,12	–	–
S. moscow	9,12	s,q	–
Группа E_1			
S. london	3,10	1,v	1,6
S. anatum	3,10	e,h	1,6
S. amsterdam	3,10	g, m, s	–
S. zanzibar	3,10	k	1,5

генных для человека сальмонелл серологических групп A, B. C, D, E (табл. 15).

Анализ антигенного строения является обязательным элементом микробиологической диагностики сальмонеллезов. В основу схемы Ф. Кауфмана и П. Уайта положена общность О-антигенов сальмонелл, объединенных в серологические группы, обозначаемые прописными буквами латинского алфавита: A, B, C, D, E, F и т. д. Дифференциация сальмонелл внутри группы проводится на основании особенностей их Н-антигенов. Фаза 1 обозначается строчными буквами латинского алфавита: a, b, c и т. д., фаза 2— арабскими цифрами и, реже, латинскими буквами. Каждому серовару присвоено одно из видовых названий с соответствующей антигенной формулой, например: S. enteritidis 1, 9, 12 (см. табл. 15).

Сальмонеллы — возбудители брюшного тифа и паратифов А и В (S. typhi, S. paratyphi A, S. schottmuelleri)

Возбудитель брюшного тифа был впервые обнаружен в 1880 г. К. Эбертом в срезах селезенки, лимфатических узлов и пейеровых бляшек у людей, умерших от брюшного тифа. В 1884 г. Г. Гафки выделил его в чистой культуре и описал биологические свойства. В честь этих авторов возбудитель получил свое первоначальное название B. typhi abdominalis Eberth — Haffky. Затем было установлено, что заболевание с симптомами брюшного тифа вызывается также бактериями, которые по своим антигенным свойствам отличаются от возбудителей брюшного тифа. Эти бактерии были названы паратифозными. Г. Шоттмюллер разделил их на два вида — А и В. Позднее возбудитель паратифа А был отнесен к серогруппе А и стал называться S. paratyphi A, а возбудитель паратифа В — к группе В и назван S. paratyphi B. Сейчас он именуется S. schottmuelleri.

Антигены. Сальмонеллы брюшного тифа и паратифов наряду с О- и Н-антигенами могут содержать Vi-антиген. Он относится к К-антигенам и представляет собой полимер N-ацетилгалактозаминоуроновой кислоты. Наличие у сальмонелл Vi-антигена, так же как у эшерихий К-антигена, препятствует агглюцинации бактерий О-сыворотками. Vi-антиген содержится в вирулентных штаммах сальмонелл и является специфическим рецептором для некоторых фагов, названных Vi-фагами. Это дало возможность разработать методику определения фаговаров брюшнотифозных и паратифозных сальмонелл и распределить их по определенным группам. Определение фаговара упомянутых сальмонелл, так же как и серовара, проводится для эпидемиологического анализа брюшного тифа и паратифов с целью установления источника инфекции, путей и способов ее распространения.

Патогенез брюшного тифа и паратифов. Через ротовую полость и пищевод сальмонеллы вместе с пищей попадают в желудок, где многие из них погибают. Сохранившиеся бактерии поступают в тонкую кишку. Они разрушают эпителий и проникают через него в собственный слой слизистой оболочки, локализуются и размножаются в макрофагах лимфоидной ткани пейеровых бляшек и солитарных фолликулов. В конце инкубационного периода, продолжающегося примерно 10—14 дней, сальмонеллы поступают в лимфу и кровь, вызывая бактериемию, которая продолжается в течение всего лихорадочного периода. С кровью они разносятся по организму и локализуются в лимфоидной ткани внутренних органов и желчном пузыре. Накапливаясь в желчи, сальмонеллы вместе с ней в большом количестве вторично попадают в тонкую кишку и вновь инфицируют уже сенсибилизированную лимфоидную ткань, что сопровождается образованием специфических брюшнотифозных гранулем и язв.

В результате фагоцитоза и лизиса сальмонелл освобождается эндотоксин, поступление которого в кровь и вызывает интоксикацию организма. С конца 2-й и начала 3-й недели болезни, сальмонеллы, поступающие в просвет кишки, выводятся из организма с фекалиями и мочой. Бактерионосительство не заканчивается в период клинического выздоровления и может продолжаться многие месяцы, а иногда и

годы. Это объясняется развитием хронического процесса в желчном пузыре. В нем сальмонеллы находят благоприятные условия для своего размножения. Имеет значение также недостаточная напряженность постинфекционного иммунитета.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет характеризуется высокой напряженностью и сохраняется длительно. Повторные заболевания наблюдаются редко.

К концу 1-й недели болезни в крови появляются агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела, бактериолизины. Под влиянием этих антител происходит гибель бактерий с освобождением эндотоксинов и развитием основных симптомов заболевания. Количество антител постепенно нарастает и достигает максимума на 14—15-й день заболевания.

Лабораторная диагностика. В основе лабораторной диагностики тифо-паратифозных заболеваний лежат патогенетические особенности этих инфекций, связанные с локализацией возбудителя в лимфоидной ткани внутренних органов, крови, желчи и выделением его с испражнениями и мочой.

В первые дни заболевания выделяют гемокультуру путем посева крови на элективные среды.

На 2-й неделе выделяют копро- или уринокультуры из фекалий или мочи соответственно на обогатительных и дифференциально-диагностических средах. Выделенную культуру идентифицируют по биохимическим и антигенным свойствам, а культуру S. typhi фаготипируют с помощью набора Vi-фагов. Установление фаговара необходимо для эпидемиологического анализа вспышек брюшного тифа с целью выявления источника инфекции и путей ее передачи. Начиная со 2-й недели, проводят серодиагностику путем постановки реакции агглютинации Видаля с О- и Н-диагностикумами. Основное диагностическое значение имеет реакция с О-диагностикумом, так как Н-антитела появляются позже О-антител и сохраняются после болезни или прививки более длительное время. Поэтому положительная реакция Видаля только с Н-диагностикумом указывает либо на ранее перенесенное заболевание (анамнестическая реакция), либо появляется в результате вакцинации (прививочная реакция). Диагностический титр с О-антигеном равен 1:200.

Более важное значение для диагностики имеет нарастание титра в течение болезни.

Чувствительна и специфична реакция непрямой гемагглютинации с эритроцитарными О- и Vi-диагностикумами. Диагностическое значение имеет реакция с О-диагностикумом, так как антитела к Vi-антигену невысокие. Vi-антитела после полного выздоровления быстро исчезают, но при наличии брюшнотифозного носительства они присутствуют постоянно. Поэтому РНГА с эритроцитарным Vi-диагностикумом применяется для выявления бактерионосительства.

Специфическая профилактика тифо-паратифозных заболеваний. В настоящее время применяется химическая, адсорбированная на геле окиси алюминия тифо-паратифозно-столбнячная вакцина (ТАВte). Она состоит из полных антигенов сальмонелл брюшного тифа, парати-

фов А.и В и столбнячного анатоксина. Хорошие результаты наблюдаются при использовании вакцины, содержащей Vi-антиген S. typhi.

Лечение. Для лечения тифо-паратифозных инфекций пользуются левомицетином и другими антибиотиками.

Сальмонеллы — возбудители пищевых токсикоинфекций

Под названием «пищевые токсикоинфекции» известны острые кишечные заболевания, возникающие в результате употребления пищевых продуктов, зараженных различными видами сальмонелл, исключая S. typhi, S. paratyphi, S. schottmuelleri.

Первый возбудитель этих заболеваний — S. choleraesuis — был выделен в 1885 г. Д. Сальмоном от больных свиней. В 1888 г. А. Гертнер во время вспышки токсикоинфекции выделил из мяса коровы S. enteritidis. В дальнейшем из организма здоровых и больных животных, а также больных людей при пищевых токсикоинфекциях были выделены другие виды сальмонелл.

Общая характеристика. Сальмонеллы — возбудители пищевых токсикоинфекций классифицированы на основании различий в антигенной структуре Ф. Кауфманом и П. Уайтом. Более 100 сероваров сальмонелл являются патогенными для человека. Они более устойчивы к воздействию внешних факторов и дольше сохраняются в окружающей среде, чем возбудители тифо-паратифозных заболеваний. При комнатной температуре сальмонеллы выживают в течение 2—3 мес. Погибают при температуре 60—70°С в течение часа, а при термической обработке куска мяса массой 400 г, зараженного S. enteritidis — только через 2 $^1/_2$ ч. Соление и копчение оказывают на сальмонеллы слабое действие. Большинство патогенных для человека сальмонелл широко распространено среди животных (крупного рогатого скота, телят, поросят, цыплят, грызунов — мышей, крыс и т. д.), у которых они вызывают различные по патогенезу и клинической картине заболевания. Продукты, приготовленные из мяса больных животных или носителей, являются источником пищевых токсикоинфекций.

Патогенез. Решающее значение для возникновения пищевых токсикоинфекций имеет количество сальмонелл, которые с пищей попадают в желудочно-кишечный тракт. При массовой гибели этих бактерий в пищеварительном тракте происходит освобождение эндотоксина. Эндотоксин может попадать в организм человека с мясом или другими пищевыми продуктами, которые были заражены сальмонеллами. Из желудочно-кишечного тракта эндотоксин проникает в кровь. Он обладает пирогенными и другими свойствами, вызывает клинический синдром острого гастроэнтерита и общего токсикоза, который развивается через несколько часов после приема зараженной пищи. Вместе с тем эндотоксин нарушает защитный барьер слизистой оболочки кишечника и его лимфатического аппарата, способствуя тем самым проникновению бактерий в кровь, где они иногда могут быть обнаружены уже в первые часы. Заболевание продолжается не более 4—5 дней.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет непродолжителен и не обладает достаточной напряженностью. В сыворотке крови больных и реконвалесцентов обнаруживаются агглютинины, преципитины, бакте-

риолизины и другие антитела. Заболевания, вызванные одними сероварами, не создают невосприимчивости к другим, а перенесенная инфекция не исключает реинфекцию.

Лабораторная диагностика. Окончательный диагноз пищевой токсикоинфекции устанавливают только после выделения возбудителя из организма больных людей и пищевых продуктов. Для этого проводят бактериологические исследования, которые обязательно завершаются определением серогруппы и серовара выделенной чистой культуры сальмонеллы, что необходимо для выявления источника инфекции. При пищевых токсикоинфекциях, вызванных другими бактериями (E. coli, Proteus и др.), также необходима их идентификация с установлением вида, серовара или биовара. Определение серовара проводят с помощью монорецепторных сывороток.

Сальмонеллы — возбудители внутрибольничных инфекций

Возбудителем внутрибольничного сальмонеллеза чаще всего является S. typhimurium. Однако нередки заболевания, вызываемые S. derby, S. heidelberg, S. wien, S. haifa и др., которые относятся к группе B (см. табл. 16). Эти сальмонеллы по своим морфологическим, физиологическим, биохимическим и антигенным признакам не отличаются от бактерий — возбудителей пищевых токсикоинфекций. В настоящее время идентифицированы биовары некоторых из перечисленных выше сальмонелл, которые, как правило, выделяются только при внутрибольничной инфекции.

Так, среди S. typhimurium идентифицировано три биовара, одинаковых по своей антигенной структуре, но отличающихся друг от друга по патогенности для белых мышей при энтеральном заражении и по чувствительности к антибиотикам. Как правило, сальмонеллы, выделяемые при внутрибольничной инфекции, резистентны к 15—20 антибиотикам. Это связано с наличием у них конъюгативных R-плазмид, несущих множественную устойчивость к антибиотикам.

Патогенез. Распространение внутрибольничных сальмонеллезов происходит тремя путями: контактно-бытовым, воздушно-пылевым и пищевым. Наиболее распространен контактно-бытовой путь передачи инфекции. Проявления болезни разнообразны и варьируют от бессимптомного бактерионосительства и легчайших субклинических форм до выраженных интестинальных расстройств с тяжелой интоксикацией, бактериемией, иногда с генерализацией процесса и развитием септических осложнений.

Внутрибольничные сальмонеллезы у детей раннего возраста протекают более тяжело и длительно. Они сопровождаются значительной интоксикацией и более глубокими поражениями желудочно-кишечного тракта, а также бактериемией и развитием токсико-септических и даже септико-дистрофических состояний. У детей старше 3 лет часто отмечаются легко протекающие кишечные формы и бессимптомное бактерионосительство.

Сальмонеллезная интоксикация нарушает функции гипоталамуса и обменные процессы. При этом дети грудного возраста теряют большое количество воды и солей, что приводит к возникновению токсикоза и обезвоживанию организма. У детей старше 1 года может наступить

синдром нейротоксикоза. Особенно опасно для детей раннего возраста присоединение сальмонеллезов к стафилококковой инфекции, респираторной вирусной инфекции, пневмонии, эшерихиозу. Часто у таких больных развивается сепсис смешанной этиологии или менингит.

Лабораторная диагностика. Основное значение имеет выделение чистой культуры и определение ее серогруппы, серовара и биовара при инфекции S. typhimurium.

Профилактика. С целью специфической профилактики используют поливалентный сальмонеллезный фаг. Его вводят детям в больничных стационарах, контактировавшим с больными сальмонеллезами и носителями. Получают фаг также матери, находящиеся в тесном контакте с больными детьми.

Шигеллы

Бактерии рода Shigella являются возбудителями бактериальной дизентерии, или шигеллеза.

Первые предположения о роли бактерий в этиологии дизентерии были сделаны А. Шентемесом и Ф. Видалем в 1888 г., а затем А. В. Григорьевым. Несколько позднее возбудители дизентерии были выделены и изучены К. Шига, В. Крузе, а впоследствии С. Флекснером, К. Зонне, М. И. Штуцером, К. Шмитцем и др.

Дизентерия — полиэтиологическое заболевание. Его вызывают различные виды бактерий, названные шигеллами. В настоящее время они отнесены к роду Shigella, который подразделяется на четыре группы: A, B, C и D — и более двух десятков сероваров (табл. 16). В последние десятилетия чаще всего регистрируется дизентерия, вызванная шигеллами Флекснера и Зонне.

Таблица 16. Международная классификация шигелл

Группа	Серовар
A — Shigella dysenteriae	1–10
B — Shigella flexneri	1 1a, 1b
	2 2a, 2b
	3 3a, 3b, 3c
	4 4a, 4b
	5 x^+
	6 y^-
	x^+
	y^-
C — Shigella boydii	1–15
D — Shigella sonnei	—

Морфология и физиология. По своим морфологическим свойствам шигеллы мало отличаются от эшерихий и сальмонелл. Однако они лишены жгутиков и поэтому являются неподвижными бактериями. Многие штаммы шигелл имеют ворсинки общего типа и половые ворсинки. Различные виды шигелл идентичны по своим морфологическим свойствам.

Возбудители дизентерии хемоорганотрофы, нетребовательны к пи-

тательным средам. На плотных средах при выделении из организма больного образуются, как правило, S-формы колоний. Шигеллы вида Shigella sonnei образуют два типа колоний — S-(I фаза) и R-формы (II фаза). Бактерии I фазы при пересевах образуют оба типа колоний. Оптимальная температура роста 37°С, pH среды 7,2.

Шигеллы менее ферментативно активны, чем другие энтеробактерии: при сбраживании глюкозы и других углеводов образуют кислые продукты без газообразования. Дифференциальные признаки рода шигелл.

Шигеллы не расщепляют лактозу и сахарозу, за исключением S. sonnei, которые медленно (на 2-е сутки) расщепляют эти сахара. Краткие сведения о ферментативной активности шигелл представлены в табл. 17.

Таблица 17. **Дифференциальные признаки рода шигелл**

Группа	Ферментация						Образование индола	Декарбоксилирование орнитина
	глюкозы с газообразованием	лактозы	маннита	сахарозы	дульцита	ксилозы		
A – S. dysenteriae	–	–	–	–	(в)	–	(в)	–
B – S. flexneri	–	–	+	–	–	–	(в)	–
C – S. boydii	–	–	+	–	(в)	(в)	(в)	–
D – S. sonnei	–	(+)	+	(+)	–	(в)	–	+

Обозначения: + положительная реакция; – отрицательная реакция; (+) поздняя реакция; в – вариабельная реакция.

Антигены. Шигеллы, так же как эшерихии и сальмонеллы, имеют сложную антигенную структуру. В составе их клеточных стенок есть О-, а у некоторых видов (шигеллы Флекснера) и К-антигены. По химической структуре они аналогичны антигенам эшерихий. Отличия заключаются главным образом в структуре концевых звеньев ЛПС, которые обусловливают иммунохимическую специфичность, что дает возможность дифференцировать их от других энтеробактерий и между собой. Кроме того, шигеллы имеют перекрестные антигенные связи со многими серогруппами энтеропатогенных эшерихий, вызывающих главным образом дизентериеподобные заболевания, и с другими энтеробактериями.

Резистентность. Разные виды шигелл неодинаково устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Наибольшей устойчивостью обладают шигеллы Зонне, которые выживают в воде открытых водоемов до 1 $^1/_2$ мес, а в водопроводной воде при комнатной температуре — до 2 $^1/_2$ мес, в то время как шигеллы Флекснера — до 2 нед. Шигеллы группы А наименее устойчивы к различным физическим и химическим воздействиям.

Патогенность и патогенез. Вирулентные свойства шигелл определяются их выраженной адгезией на эпительных клетках толстой кишки, проникновением и размножением в этих клетках. Токсигенность шигелл связана с образованием двух белковых токсинов: энтеротоксина и

цитотоксина (см. табл. 4). По механизму действия энтеротокс напоминает холероген (см. с. 152), хотя его токсичность выраже значительно слабее. Шигеллезный цитотоксин нарушает синтез белка рибосомах клеток кишки. Вместе с тем после разрушения бакте альных клеток освобождается эндотоксин, который действует нервную и сосудистую системы.

Таким образом, патогенез дизентерии определяется адгезивны свойствами, проникновением возбудителя в клетки эпителия толст кишки, внутриклеточным размножением и токсигенностью. Заражен людей шигеллами происходит фекально-оральным путем. Больш значение при этом имеет величина инфицирующей дозы. Д дизентерии характерны водный, пищевой, а также бытовой пут передачи инфекции, особенно среди детей дошкольного возраст Дизентерия Зонне часто передается пищевым путем. Шигеллы Зон способны более интенсивно, чем другие виды шигелл, размножаться пищевых продуктах и в кишечнике и образовывать энтеротоксин что определяет возможность возникновения пищевой токсиноин фекции.

Иммунитет. При дизентерии развивается местный и общи иммунитет. При местном иммунитете существенное значение имеет секреторный IgA (SIgA), прикрепление шигелл к эпителиальным клетка и проникновение в них. SigF образуются в 1-ю неделю заболевания лимфоидных клетках слизистой оболочки кишки. Покрывая слизисту оболочку кишки, эти антитела препятствуют прикреплению и пенетр ции шигелл в эпителиальные клетки.

Кроме того, в процессе инфекции нарастает титр сывороточны антител IgM, IgA, IgG, который достигает максимума на 2-й недел заболевания. Наибольшее количество IgM обнаруживается в 1-ю неде лю болезни.

Наличие специфических сывороточных антител не является показ телем напряженности местного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Выделяют чистую культуру возбудите ля путем посева фекалий больного на дифференциально-диагностиче скую питательную среду (среда Плоскирева, Левина и др.) с последую щей ее идентификацией на средах пестрого ряда и по антигенным свой твам в реакции агглютинации для определения ее вида и серовара Процент положительных результатов довольно низкий, особенно пр хронической дизентерии.

Специфическая профилактика. Получение различных вакцин (гр тые, формалинизированные, химические) не решило проблему специфи ческой профилактики дизентерии, поскольку все они обладали низкой эффективностью.

Триба Klebsielleae

Триба Klebsielleae относится к сем. Enterobacteriaceae и подразделяе на четыре рода: Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, которые отлича ются друг от друга биохимическими и некоторыми другими признаками (табл. 18).

Название дано в честь Э. Клебса.

Таблица 18. **Дифференциальные признаки родов трибы klebsielleae**

Род	Подвижность	Ферментация сорбита	Образование			
			орнитиндекарбоксилазы	аргининдигидролазы	ДНК-азы	красного пигмента
Klebsiella	–	+	–	–	–	–
Enterobacter	+	+	+	в	–	–
Hafnia	+	–	+	–	–	–
Serratia	+	–	+	–	+	в

Обозначения: + положительная реакция; – признаки отсутствуют; в – вариабельные признаки.

В патологии человека основную роль играют представители рода Klebsiella. Представители родов Serratia и Enterobacter могут быть возбудителями внутрибольничных инфекций.

К роду Klebsiella относятся виды K. pneumoniae, K. rhinoscleromatis, K. ozaenae.

Морфология и физиология. Клебсиеллы представляют собой толстые короткие грамотрицательные палочки длиной 0,6—6 мкм и толщиной 0,3—1,5 мкм. Они располагаются одиночно, попарно или короткими цепочками. Неподвижны, спор не имеют, образуют капсулу. Некоторые виды обладают ворсинками.

Клебсиеллы нетребовательны к питательному субстрату. Они хорошо растут на основных питательных средах, образуя куполообразные блестящие слизистые колонии. Вызывают интенсивное помутнение среды при росте в бульоне.

Большинство штаммов ферментирует глюкозу с образованием кислоты и газа; используют глюкозу и цитрат в качестве единственных источников углерода, а аммиак — как источник азота.

Дифференциация различных видов клебсиелл проводится на основании их неодинаковой способности ферментировать углеводы, образовывать уреазу и лизиндекарбоксилазу, утилизировать цитрат и других свойств (табл. 19).

Клебсиеллы являются факультативными анаэробами. Оптимальная температура для их роста 35—37°С.

Экология и резистентность. Клебсиеллы (K. pneumoniae) — широкораспространенные бактерии. Они сравнительно устойчивы к факторам окружающей среды благодаря наличию капсулы и могут в течение длительного времени сохраняться в почве, воде, помещениях. Вместе с тем они встречаются в составе микробных биоценозов в организме человека и животных (кишечник).

Клебсиеллы погибают при температуре 65°С через 60 мин, в растворах обычных дезинфицирующих веществ.

Ко многим антибиотикам (пенициллины, макролиды и т. д.) клебсиеллы устойчивы. Они обладают чувствительностью к ампициллину, аминогликозидам, тетрациклину, левомицетину. В последнее

Таблица 19. **Дифференциальные признаки клебсиелл**

Вид клебсиелл	Ферментация			Образование		Утилизация цитрата	Реакция Фогеса-Проскауэра
	глюкозы с газообразованием	лактозы	дульцита	уреазы	лизин-декарбоксилазы		
K. pneumoniae	КГ	К	К	+	+	+	+
K. ozaenae	в	(К)	–	в	в	в	–
K. rhinoscleromatis	–	–	–	–	–	–	–

Обозначения: КГ — кислота и газ; К — кислота; (К) — медленное образование кислоты (через несколько суток); в — вариабельные реакции.

десятилетие увеличилось число резистентных форм к перечисленным антибиотикам.

Антигены. Клебсиеллы содержат О- и К-антигены. Всего известно 11 О-антигенов и 80 К-антигенов. Последние связаны с капсулами. Серологическая классификация клебсиелл основана на их антигенных различиях. У штаммов одной и той же О-серогруппы могут быть разные К-антигены и наоборот. Некоторые О- и К-антигены клебсиелл родственны О-антигенам эшерихий и сальмонелл. Наибольшее число О- и К-антигенов обнаружено у K. pneumoniae. По своему химическому составу эти антигены принципиально не отличаются от подобных антигенов других энтеробактерий.

Патогенность и токсинообразование. Факторы патогенности у клебсиелл изучены мало. По-видимому, их вирулентность связана с капсульным полисахаридом, поскольку бескапсульные формы заметно снижают свои вирулентные свойства. Механизм действия капсульного полисахарида объясняется подавлением фагоцитоза. Вместе с тем клебсиеллы обладают токсическими свойствами, которые обусловлены эндотоксином (ЛПС клеточной стенки). K. pneumoniae продуцирует энтеротоксин, представляющий собой термостабильный полипептид.

Энтеротоксин вызывает усиленный выпот жидкости в просвет тонкой кишки.

Патогенез. Клебсиеллы являются возбудителями различных заболеваний людей. Они вызывают заболевания дыхательных путей, а также поражают слизистую оболочку мочеполового тракта, век, а в ряде случаев мозговые оболочки, суставы. Кроме того, клебсиеллы могут вызывать кишечные инфекции у взрослых и детей и гнойные послеоперационные осложнения, у новорожденных — тяжелые пневмонии, кишечные инфекции и токсико-септические состояния со смертельным исходом. В последние десятилетия антибиотикорезистентные штаммы клебсиелл являются нередко возбудителями внутрибольничных инфекций.

Источник инфекции — больные и бактерионосители. Заражение происходит через респираторные пути. Для пневмонии, вызванной K. pneumoniae, характерны образование множественных очагов в дольках легкого с последующим их слиянием и ослизнение пораженной

ткани, содержащей большое количество клебсиелл. Возможно образование гнойных очагов в других органах и развитие сепсиса.

При склероме, вызванной K. rhinoscleromatis, поражается слизистая оболочка носа (риносклерома), носоглотки, гортани, трахеи, бронхов. В тканях образуются гранулемы с последующими склеротическими изменениями. Болезнь протекает хронически, с постепенным распространением хряшевидных инфильтратов с носовой полости на гортань. Смерть может наступить вследствие сужения просвета дыхательных путей.

При озене, вызванной K. ozenae, поражается слизистая оболочка носа и придаточных полостей с последующей атрофией носовых раковин и выделением зловонного секрета. При подсыхании образуются корочки, затрудняющие дыхание.

Иммунитет. В иммунитете при инфекциях, вызванных клебсиеллами, имеет значение фагоцитоз опсонизированных специфическими антителами клебсиелл. Внутриклеточная локализация возбудителя способствует развитию хронических форм инфекции. При заболеваниях, вызванных клебсиеллами, развивается гиперчувствительность замедленного типа.

В процессе инфекции накапливаются антитела, которые не имеют существенного значения в иммунитете.

Лабораторная диагностика. Диагноз основывается на результатах микроскопии мазков из исследуемого материала (мокрота, слизь из носа и др.) и выделении чистой культуры возбудителя. Дифференцировка клебсиелл и их идентификация проводятся по морфологическим, биохимическим и серологическим свойствам.

Серодиагностику проводят в РСК с сыворотками больных и с О-антигеном клебсиелл.

Триба Proteae

К трибе Proteae относится род Proteus, в который включены пять видов: P. vulgaris, P. mirabilis, P. morganii, P. rettgeri, P. inconstans.

Морфология и физиология. Все виды рода Proteus представляют собой грамотрицательные прямые палочки размером 0,4—0,6 × 1,0—3,0 мкм. Встречаются кокковидные, нитевидные формы. Спор и капсул не образуют, имеют перитрихиально расположенные жгутики.

Они нетребовательны к питательному субстрату, хорошо растут на основных питательных средах. Роящиеся формы P. vulgaris и P. mirabilis на агаровой среде дают ползучий рост (Н-форма, от нем. hauch — дыхание), а при посеве в конденсационную воду скошенного питательного агара дают ползучий рост по всей поверхности среды. Штаммы, не способные к роению, и другие виды протеев образуют крупные, с ровными краями колонии О-формы (от нем. ohne hauch).

Протеи являются факультативными анаэробами. Растут при температуре 20—37 °С.

Ферментируют многие углеводы с образованием кислых продуктов, глюкозу расщепляют с образованием кислот и небольшого количества газа. Разные виды отличаются друг от друга по ферментации

Таблица 20. **Дифференциально-диагностические признаки бактерий рода Proteus**

Вид	Ферментация					Образование				Разжижение желатина
	глюкозы с газообразованием	мальтозы	маннита	ксилозы	салицина	индола	H_2S	уреазы	орнитиндекарбоксилазы	
P. vulgaris	+	+	−	в	в	+	+	+	−	+
P. mirabilis	+	−	−	+	в	−	+	+	+	+
P. morganii	+	−	−	−	−	+	−	+	+	−
P. rettgeri	в	−	+	в	в	+	−	+	−	−
P. inconstans	в	−	−	−	−	+	−	−	−	−

Обозначения: + положительная реакция; − отрицательная реакция; в − вариабельная реакция.

углеводов, образованию индола, уреазы, сероводорода, орнитиндекарбоксилазы и другим признакам (табл. 20).

Антигены. Протеи обладают по меньшей мере двумя антигенами. Один из них представлен жгутиковым Н-антигеном, другой — О-антиген — является ЛПС клеточной стенки. У трех видов — P. morganii, P. rettgeri, P. inconstans идентифицировано несколько десятков сероваров.

Некоторые серовары протея (ОХ-штаммы) имеют антигены, перекрестно реагирующие с антигенами риккетсий. Ранее это свойство использовалось при серодиагностике сыпного тифа — реакция Вейля — Феликса. В качестве антигенов для этой реакции служили культуры Proteus OX_{19}.

Экология и резистентность. P. vulgaris и P. mirabilis являются обитателями кишечника многих животных, обнаруживаются также в сточных водах и почве. Все виды протеев могут выделяться от больных людей.

Протеи сравнительно устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Переносят нагревание при температуре 60°С в течение часа, а также сохраняют жизнеспособность в слабых растворах фенола и других дезинфицирующих веществ. Протеи обладают устойчивостью ко многим антибиотикам.

Наиболее чувствительны к аминогликозидам, особенно к гентамицину. Отмечается также чувствительность P. mirabilis к ампициллину. Многие штаммы P. morganii чувствительны к тетрациклину и нитрофурановым препаратам.

Патогенность и патогенез заболевания. Бактерии рода Proteus относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Их патогенность определяется ЛПС клеточной стенки, с которыми связаны вирулентные и токсические свойства (эндотоксин).

Протей является возбудителем пищевых токсикоинфекций, в возникновении которых существенное значение имеет количество бактерий, попадающих алиментарным путем в желудочно-кишечный тракт. Разрушение бактериальных клеток с освобождением большого количе-

ства эндотоксина играет главную роль в патогенезе этого заболевания, протекающего аналогично пищевым токсикоинфекциям, вызванным энтеробактериями. P. morganii вызывает диспепсию у детей, а также гнойные воспалительные процессы (циститы, конъюнктивиты, отиты). В последние десятилетия отмечается увеличение числа септицемий, вызванных протеем. При этом наблюдается диссеминация возбудителя с обсеменением эндокарда, мозговых оболочек, почек, легких.

Протей в ассоциациях с другими грамотрицательными бактериями (E. coli, Pseudomonas), стафилококками или стрептококками, а также с анаэробными клостридиями осложняет течение гнойной и анаэробной инфекции.

P. rettgeri и P. morganii могут быть причиной внутрибольничной инфекции.

Лабораторная диагностика. Материал для исследования подвергают бактериоскопии и засевают на питательные среды с целью выделения чистой культуры. Идентификацию полученной культуры проводят на основании морфологических и биохимических признаков.

Триба Yersiniae

К трибе Yersiniae относится род Yersinia, в который включены три вида бактерий: Y. pestis, Y. pseudotuberculosis, Y. enterocolitica. Бактерии представляют собой грамотрицательные клетки палочковидной или овоидной формы размером 0,5—1,0×1—2 мкм. Последние два вида имеют жгутики. Спор не образуют.

Иерсинии являются факультативными анаэробами, хорошо растут на основных питательных средах в широком диапазоне температур — от −2°С до +40°С.

Иерсинии ферментируют ряд углеводов без газообразования (табл. 21).

Таблица 21. **Дифференциально-диагностические признаки иерсиний**

Вид	Подвижность при		Гидролиз мочевины	Ферментация					Образование			Утилизация цитрата
	22°С	37°С		глюкозы	эскулина	рамнозы	салицина	сахарозы	В-галактозидазы	орнитиндекарбоксилазы	индола	
Y. pestis	−	−	−	+	+	(+)	в	−	+	−	−	−
Y. pseudotuberculosis	+	−	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−
Y. enterocolitica	+	−	+	+	−	−	−	+	+	+	(+)	−

Обозначения: + положительная реакция; − отрицательная реакция; (+) замедленная реакция.

Возбудитель чумы

Возбудителем чумы, острого инфекционного заболевания, относящегося к зоозным инфекциям с природной очаговостью, является

Yersinia pestis. Возбудитель был открыт А. Иерсеном в 1894 г. и в его честь дано название Yersinia.

Морфология и физиология. Возбудитель чумы имеет форму короткой, закругленной на концах палочки длиной 1—2 мкм и шириной 0,3—0,7 мкм. Палочка несколько вздута посередине и поэтому имеет овоидную форму. Бактерии грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, наиболее интенсивно окрашиваются полюса клеток (биполярно). Спор не образуют, жгутиков не имеют, на питательных средах с добавлением крови, по данным некоторых исследователей, может образовываться капсула (рис. 54).

Возбудитель чумы является гетеротрофным микроорганизмом, нетребовательным к питательным средам, хорошо растет на мясопептонных средах. Температурные границы роста 5—37°С, оптимальная температура роста 28—30°С. Оптимальное значение pH среды 7,0—7,2. На плотных питательных средах образует плоские, с неровными краями колонии, напоминающие кружевной платочек. Невирулентные бактерии при росте образуют колонии S-форм. В жидких питательных средах возбудитель растет в виде хлопьев, взвешенных в прозрачной среде, образует рыхлый осадок. В старых культурах наблюдается характерный рост в виде сталактитов, спускающихся с поверхности жидкой среды.

Возбудитель обладает способностью расщеплять с образованием кислоты многие сахара (глюкозу, галактозу, маннозу, мальтозу и др.). Различают два варианта возбудителя чумы: разлагающий глицерин и не разлагающий глицерина. Y. pestis образует гиалуронидазу, фибринолизин, коагулазу.

Антигены. Бактерии чумы содержат около 10 различных антигенов. Из них лучше исследованы антиген оболочки (фракция F_1), V- и W-антигены и некоторые другие.

Фракция F_1 представляет собой основной компонент поверхностной структуры клеток чумных бактерий белковой природы. Локализация V- и W-антигенов в бактериальной клетке не совсем ясна. V-антиген является белком, а W-антиген — липопротеидным комплексом.

Y. pestis имеет общие антигены с другими иерсиниями, а также с энтеробактериями (эшерихиями, сальмонеллами, шигеллами) и эритроцитами человека О-группы.

Токсинообразование. Возбудитель чумы образует особый токсический белок, названный «мышиный токсин» вследствие его высокой ядовитости для мышей. Токсин состоит из двух белковых фракций (А и В), которые различаются по аминокислотному составу и серологическим свойствам. Поражающее действие «мышиного» чумного токсина связывают с его способностью блокировать действие эпинефрина и некоторых других биологически активных медиаторов и гормонов.

Экология и распространение. Уже отмечалось, что чума относится к зоонозным инфекциям с природной очаговостью. Основные носители возбудителя—разные види сусликов, сурков, песчанок. Второстепенными носителями могут быть другие виды грызунов, например домовая мышь, обыкновенная полевка, крысы. Переносчиком возбудителя являются блохи. Во время эпизоотий среди грызунов (одновре-

менное заболевание большого числа животных) могут заражаться другие млекопитающие (кошки, верблюды, хорьки, лисицы и др.).

Человек может заболеть в очагах, когда отмечается значительный падеж грызунов и накопление зараженных возбудителем и лишившихся своих хозяев блох. Заражение человека при этом происходит через блох. Оно возможно также при разделке промысловых животных (лисицы и др.). От человека к человеку возбудитель может передаваться воздушно-капельным путем при легочной форме чумы.

Резистентность. Возбудитель чумы при кипячении погибает в течение 1 мин, при нагревании до 50°С — через 30 мин, в 3% растворе фенола — через 5—10 мин. Бактерии чумы чувствительны к солнечному свету, высушиванию, но могут длительное время сохраняться при низких температурах в трупах животных, организме насекомых.

Иерсинии чувствительны к антибиотикам широкого спектра действия (тетрациклины, хлорамфеникол и др.) и стрептомицину. Последний широко используется для лечения иерсиниозов.

Патогенез. Различают несколько клинических форм чумы: кожную, бубонную, первично-септическую, вторично-септическую, первичную и вторичную формы легочной чумы. Инкубационный период при чуме 3—6 дней.

При кожной форме чумы на месте проникновения возбудителя образуется пустула или карбункул. Чаще возбудитель не вызывает воспалительных изменений во входных воротах, а бактерии лимфогенно проникают в регионарный лимфатический узел, вызывая воспалительный процесс с образованием так называемого первичного бубона. Если бактерии попали в кровь, могут развиться вторичные бубоны.

При пониженной реактивности организма, большой дозе возбудителя и в результате ряда других причин может возникнуть первичная септическая форма болезни. Вторичная септическая форма возможна при любой из форм чумы и развивается незадолго до смерти. Больные с септической формой выделяют возбудителя с мочой, мокротой, калом, что делает их опасными для окружающих.

Первичная легочная форма чумы возникает при попадании бактерий воздушно-капельным путем, вторичная — гематогенно как осложнение. Больные легочной формой чумы выделяют возбудителя с мокротой. До введения антибиотиков в клиническую практику смертность при чуме была очень высокой.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий продолжительный иммунитет, обусловленный в основном активностью клеток иммунной системы организма.

Лабораторная диагностика. Проводится путем предварительного бактериоскопического исследования материала (кровь, гной, мокрота, содержимое лимфатических узлов и др.) и бактериологического исследования. Выделенные культуры идентифицируют по морфологическим, биохимическим и антигенным свойствам, а также в биопробах на морских свинках или белых мышах.

При исследовании трупов грызунов применяют реакцию термопреципитации.

Специфическая профилактика. В СССР в целях специфической профилактики применяется живая вакцина EV. Вакцинный штамм EV был получен из вирулентной культуры путем ежемесячных пересевов в течение 5 лет. Культивирование пересеянной культуры осуществлялось при температуре 18—20°С. Вакцина EV умеренно реактогенна, применяется подкожно и накожно. Продолжительность иммунитета после вакцинации около года.

С целью лечения назначают антибиотики, в основном стрептомицин. Используют также противочумный иммуно-глобулин.

Возбудитель псевдотуберкулеза

Морфология и физиология. Y. pseudotuberculosis представляют собой грамотрицательные кокковидные палочки. Они имеют жгутики и образуют капсулу.

Эти микроорганизмы неприхотливы к питательному субстрату. Хорошо растут на обычных питательных средах в широком диапазоне температур. Оптимальная температура 20—28°С. На плотных средах образуют S- и R-формы колоний. Являются факультативными анаэробами. Бактерии псевдотуберкулеза, так же как большинство других энтеробактерий, не ферментируют лактозу. Они расщепляют без газообразования глюкозу, мальтозу, маннит, рамнозу и ксилозу в 1-е сутки, а в течение последующего времени некоторые другие углеводы (см. табл. 22).

Антигены. Бактерии псевдотуберкулеза имеют жгутиковый и соматический антигены. Последний отличается от О-антигенов других энтеробактерий только структурой повторяющихся звеньев полисахаридной цепи ЛПС. Различают 10 сероваров этих бактерий, которые разнятся друг от друга по О-антигенной специфичности. Наибольшее значение в патологии человека имеет I, III и IV серовары.

Патогенез. Патогенность Y. pseudotuberculosis связана главным образом с ЛПС клеточной стенки. Полагают, что возбудитель может проникать внутрь клеток. Патогенность обусловлена их способностью подавлять фагоцитоз инвазивными свойствами и токсичностью (эндотоксин), а также продукцией человека имеет токсина белковой природы.

Заражение происходит алиментарным путем. Возбудитель проникает в желудочно-кишечный тракт и поражает лимфоидную ткань кишечника (мезентериальный лимфаденит). Размножаются бактерии в лимфатических клетках, а затем по лимфатическим сосудам проникают в регионарные лимфатические узлы и кровь, вызывая бактериемию. В патогенезе псевдотуберкулеза существенное значение имеют аллергизация организма и токсикоз.

В СССР эпидемиологические вспышки псевдотуберкулеза в форме так называемой дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки впервые описаны в 1959 г.

Лабораторная диагностика. Бактериологическое исследование является наиболее надежным методом диагностики псевдотуберкулеза. Чистую культуру возбудителя выделяют из фекалий, мочи, зева на специальных или основных питательных средах и идентифицируют по ферментативным и антигенным свойствам.

Для серодиагностики используют реакцию агглютинации с живыми

культурами, реакцию непрямой гемагглютинации и др. Применяют иммунофлюоресцентный метод для диагностики болезни и индикации бактерий в окружающей среде.

Yersinia enterocolitica

Y. enterocolitica является возбудителем иерсиниоза, протекающего преимущественно с явлениями гастроэнтерита и энтероколита.

Морфология и физиология. Y. enterocolitica по своим морфологическим свойствам напоминает иерсинии псевдотуберкулеза. Биохимическая характеристика этих бактерий представлена в табл. 22. По индолообразованию и ферментации некоторых углеводов дифференцировано пять биоваров. Для человека патогенны биовары 2, 3 и 4.

Y. enterocolitica хорошо растет на основных питательных средах. Через 24 ч образуются мелкие колонии, которые увеличиваются в размерах через 2 сут, особенно при инкубировании посевов при температуре 22—25°С.

Антигены. Y. enterocolitica имеют О-соматический и Н-жгутиковые антигены. Первый связан с ЛПС клеточной стенки. Для серологической дифференцировки штаммов используют их различие по О-антигенам. При заболеваниях человека чаще всего встречаются серовары О3, О8 и О9.

Чувствительность к антибиотикам. Y. enterocolitica обладает резистентностью к пенициллинам, цефалоспоринам, олеандомицину, новобиоцину. Некоторые штаммы серовара О8 чувствительны к ампициллину. Резистентность к пенициллину связана с образованием β-лактамазы. R-плазмида, контролирующая синтез этого фермента, может передаваться иерсиниям от E. coli. Большинство штаммов чувствительно к стрептомицину, гентамицину, тетрациклинам, сульфаниламидам. Наиболее эффективными антибиотиками являются тетрациклин, а при заболеваниях, обусловленных сероваром О8 — ампициллин.

Патогенность и патогенез заболевания. Вирулентные и токсические свойства (эндотоксин) связаны с ЛПС клеточной стенки. Некоторые штаммы Y. enterocolitica, так же как шигеллы, способны к внутриклеточному размножению в эпителиальных клетках кишки. Серовары О3 и О8 образуют термостабильный энтеротоксин.

Y. enterocolitica выделена из молока, мороженого, свинины.

Заражение происходит алиментарным путем. Попадание возбудителей в желудочно-кишечный тракт приводит к развитию острого гастроэнтероколита. Заболевание может сопровождаться бактериемией, что ведет к генерализации процесса и возникновению воспалительных процессов в печени, селезенке и других органах.

Лабораторная диагностика. Испражнения больного засевают на питательные среды для выделения чистой культуры, которую дифференцируют от энтеробактерий и других видов иерсиний по биохимическим признакам (см. табл. 22), а также по серологическим свойствам в реакции агглютинации. Для серодиагностики пользуются реакцией агглютинации и РНГА. Агглютинины обнаруживаются через 8—10 дней после начала заболевания и сохраняются в сыворотке крови в течение 8—18 мес после перенесения инфекции. Наблюдаются перекрестные реакции между сероваром О9 и бруцеллами.

ПАТОГЕННЫЕ ВИБРИОНЫ

Вибрионы, в том числе патогенные для человека, объединены в сем. Vibrionaceae. В это семейство входят микроорганизмы, сходные по ряду биологических признаков и экологии. Большинство из них обитает в воде, в организме морских животных и рыб, некоторые из них патогенны для человека.

Основными родами семейства, имеющими медицинское значение, являются роды Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas. Большее значение в патологии человека имеет род Vibrio, вид которого V. cholerae вызывает холеру. Бактерии родов Aeromonas и Plesiomonas могут явиться причиной возникновения гастроэнтерита. Aeromonas hydrophila образует ряд токсинов, в том числе и энтеротоксин.

Возбудители холеры

Возбудителями холеры — острого инфекционного заболевания с большой тенденцией к широкому эпидемическому распространению, характеризующегося клиническими симптомами тяжелого гастроэнтерита с резким обезвоживанием и тяжелой интоксикацией, являются два биовара Vibrio cholerae: биовар cholerae и биовар eltor.

Вид V. cholerae имеет четыре биовара: cholerae, eltor, proteus (вибрион Мечникова), albensis (светящийся вибрион). Холеру у человека вызывают биовары cholerae и eltor. Вибрион Мечникова может вызывать гастроэнтерит. V. cholerae биовар albensis обладает способностью светиться в среде, содержащей около 1,2% натрия хлорида, обнаруживается в воде, испражнениях и желчи человека.

Vibrio cholerae биовар cholerae (далее V. cholerae) был выделен в чистой культуре и изучен Р. Кохом в 1883 г.

Vibrio cholerae биовар eltor (далее V. eltor) обнаружен в 1906 г. Ф. и Е. Готшлих при обследовании паломников в местечке El Tor. Долгие годы этот вибрион считался непатогенным для человека. Первые заболевания, вызванные им, были отмечены в 1937 г. в Индонезии, а в начале 60-х годов V. eltor явился причиной седьмой по счету, начиная с начала XIX века, пандемии холеры. Вспышка холеры, зарегистрированная в некоторых южных городах СССР в 1970 г., была вызвана V. eltor.

Морфология и физиология. Холерные вибрионы имеют форму изогнутой или прямой палочки длиной 1,5—3,0 мкм, шириной 0,5 мкм (рис. 55). Характеризуются значительным полиморфизмом, особенно в старых культурах, в которых появляются шары, длинные нити. Холерные вибрионы имеют один полярно расположенный жгутик. Грамотрицательны. Спор и капсул не образуют.

Вибрионы являются хемоорганотрофами с окислительным и бродильным типами метаболизма. Биохимически активны, расщепляют многие углеводы (глюкозу, маннозу, сахарозу, галактозу, мальтозу и др.) с образованием только кислоты. Разжижают желатин, гидролизуют казеин, обладают лицитиназой, лизиндекарбоксилазой, орнитиндекарбоксилазой, образуют индол, восстанавливают нитраты и нитриты; сероводорода не образуют. Обладают нейраминидазой. Способность восстанавливать нитраты в нитриты и образовывать

индол является основой положительной нитрозоиндоловой реакции (холера-рот реакция).

На основании способности ферментировать сахарозу, арабинозу и маннозу все вибрионы разделены на 8 групп.

V. cholerae, V. eltor принадлежат к первой группе, расщепляют сахарозу, маннозу и не расщепляют арабинозы.

Вибрионы — факультативные анаэробы, обладают цитохромоксидазой, при росте в жидких питательных средах растут на поверхности, образуя пленку. Хорошо растут на простых питательных средах, но требовательны к pH среды, растут на щелочных средах (pH 8,5—9,0).

На плотных питательных средах образуют небольшие, прозрачные, с ровным краем колонии, увеличивающиеся в размерах при длительном культивировании. Хорошо растут на 1% пептонной воде, образуя легкое помутнение среды и пленку.

Антигены. Холерный вибрион имеет два антигена — термолабильный Н-антиген и термостабильный О-антиген. О-антиген неоднороден у вибрионов, и по О-антигену они разделяются на несколько серогрупп. V. cholerae, V. eltor принадлежат к О1 серогруппе. Ol-антиген состоит из трех компонентов — А, В и С, разные сочетания которых образуют серовары.

Холерный вибрион представлен тремя сероварами: Огава (АВ), Инаба (АС) и Гикошима (АВС).

Из окружающей среды часто выделяют вибрионы, не агглютинирующиеся О1 сывороткой, но обладающие общим с холерными вибрионами Н-антигенами. Такие вибрионы называют неагглютинирующимися, или НАГ-вибрионами. Агглютинабельность может иногда восстанавливаться при прогревании культуры, в таком случае выделенные вибрионы не относят к НАГ-вибрионам. Природа НАГ-вибрионов, их значимость в патологии человека изучаются.

Токсигенность и патогенность. Холерный вибрион обладает двумя типами токсинов — эндотоксином и экзотоксином, или энтеротоксином. Эндотоксин является ЛПС клеточной стенки, эндотоксин, как полагают, принимает участие в развитии болезни. Основная роль в развитии симптомов холеры (энтерит с обильным водянистым стулом и последующим развитием обезвоживания организма) принадлежит энтеротоксину, или холерогену. Энтеротоксин представляет собой устойчивый к действию трипсина, химотрипсина и папаина белок с мол. массой около 80 000. Он состоит из двух белковых компонентов — А и В. Компонент В практически нетоксичен, обладает способностью соединяться со специфическим рецептором мембраны эпителиальных клеток тонкого кишечника. Рецептором, связывающим компонент В, является ганглиозид. Компонент А, напротив, токсичен, вызывает активацию аденилатциклазы, что ведет к увеличению цАМФ (циклический АМФ) и соответственно к гиперсекреции солей и выходу из клеток воды, т. е. к возникновению одного из характерных симптомов холеры. Следовательно, компонент В можно рассматривать как носитель компонента А, способный соединяться со специфическим рецептором эпителиальных клеток. Компонент В — это природный токсоид холерогеноид.

Экология и распространение возбудителя. Единственным источником инфекции при холере является человек, выделяющий холерные вибрионы в окружающую среду либо во время болезни, либо во время носительства. При холере, вызванной V. eltor, отмечаются длительное вибриононосительство и наличие значительного количества атипичных форм болезни, что в определенной степени способствует распространению возбудителя. Заражение человека происходит через воду или продукты, т. е. через объекты окружающей среды. Возможно заражение непосредственно при контакте с больным.

Холера является древнейшей инфекцией человека. Она периодически распространялась на многие страны и континенты и уносила миллионы жизней. Историческим и действующим до сих пор эндемическим очагом холеры считаются районы бассейнов рек Ганга и Брахмапутры в Индии. Жаркий климат и обилие осадков, множество каналов и озер, высокая плотность населения, интенсивное фекальное загрязнение водоемов и использование этой воды для бытовых нужд и питья — все это создавало условия для укоренения инфекции в этой области.

Известно 7 пандемий холеры. Первая была в период с 1817 г. по 1823 г., шестая — с 1900 по 1926 г. Во время этих пандемий возбудителем заболевания был классический вибрион Коха. Вибрион Эль-Тор обнаруживался только на острове Сулавеси в Индонезии с 1937 г. С 1961 г. возбудитель холеры Эль-Тор начал распространяться на соседние с Индонезией острова и другие территории: Гонконг, на Филиппинские острова, Сингапур. В 1963 г. холера Эль-Тор появилась в южных районах Индии и Пакистана, в 1965 г. — в Афганистане, Иране, Узбекской ССР. В 1970 г. случаи холеры Эль-Тор были зарегистрированы в Астрахани, Керчи и Одессе.

Резистентность. Холерные вибрионы очень чувствительны к действию света, высокой температуре, высушиванию, но устойчивы к действию низких температур. На них оказывают действие дезинфицирующие вещества и кислоты. Разведенная хлорводородная (соляная) или серная кислота (1:10 000) быстро убивает вибрионы. Они длительное время выживают в воде различных водоисточников, сточных водах и т. п. В фекалиях, сохраняемых во льду, вибрионы живут до нескольких месяцев.

Патогенез. Заболевание холерой возможно только в том случае, если возбудитель через рот попадет в тонкий кишечник. Холерные вибрионы относятся к микроорганизмам, осуществляющим патогенное действие без проникновения в клетки эпителия. В тонком кишечнике вибрионы прикрепляются к микроворсинкам эпителия тонкой кишки. Одним из адгезинов, способствующих прикреплению вибрионов, является нейраминидаза, образуемая вибрионами. Затем вибрионы начинают размножаться. Основная роль в развитии симптомов холеры принадлежит токсинам холерных вибрионов и в первую очередь энтеротоксину. Энтеротоксин, как уже отмечалось, активирует аденилатциклазу слизистой оболочки кишечника, что способствует увеличению количества цАМФ и выходу солей и воды в просвет кишечника.

Иммунитет. При холере иммунитет носит антимикробный и антитоксический характер. У больных и лиц, перенесших холеру, в сыворотке крови обнаруживают бактериолизины, агглютинины и

антитоксин. В разгар болезни в сыворотке крови повышается уровень IgM, IgG и IgA, в период реконвалесценции уровень IgA увеличивается, а IgM и IgG уменьшается. Зависимости уровня иммуноглобулинов от тяжести болезни не наблюдается.

Отмечено, что IgA могут играть заметную роль в начальных этапах инфекционного процесса, препятствуя прикреплению возбудителя к микроворсинкам слизистой оболочки тонкой кишки. Количество IgA может увеличиваться в копрофильтратах. В экспериментах установлено, что энтеротоксин может быть нейтрализован антитоксином только до того, как он соединился с рецептором слизистой оболочки. Если энтеротоксин контактировал со слизистой даже очень короткое время (1 мин), его не удается нейтрализовать избытком антитоксина. В связи с этим в иммунитете придается значение факторам местной защиты, большую роль при этом играют секреторные иммуноглобулины.

Лабораторная диагностика. Лабораторной диагностике холеры придается исключительное значение, так как обнаружение возбудителя позволяет правильно поставить диагноз и принять соответствующие меры по предотвращению распространения холеры. Материалом для исследования являются испражнения, рвотные массы, пищевые продукты, вода и т. д. Исследование испражнений начинают с бактериоскопии. Делают несколько препаратов. Один окрашивают по Граму, другой обрабатывают специфической люминесцентной сывороткой. На этом этапе исследования получают первый ориентировочный ответ. Обязательным является бактериологический метод. Материал рекомендуется засевать одновременно на 1% пептонную воду и плотные питательные среды — щелочной агар и селективные среды. Селективными средами являются TCBS-агар (тиосульфатцитратсахарозный агар с добавлением солей желчи), таурохолат-теллурит-желатиноагаровая среда Монсура и др. Через 12—24 ч отбирают подозрительные колонии (на TCBS-агаре колонии холерного вибриона желтого цвета, на среде Монсура — серовато-черные, с мутным краем), пересевают, ставят реакцию агглютинации с О1 сывороткой. Выделенную культуру идентифицируют по комплексу свойств, а также в реакции агглютинации с О1 сывороткой и с типовыми сыворотками. Одновременно с идентификацией проводят дифференциацию от других вибрионов, а также бактерий рода Aeromonas и Plesiomonas (табл. 22). Для эпидемиологических исследований у культуры определяют ее фаговар с набором специфических фагов.

Профилактика. Большое значение в профилактике холеры имеют санитарно-гигиенические мероприятия и охрана государственных границ от заноса инфекции, т. е. карантинные меры.

Основными средствами борьбы с инфекцией являются раннее выявление больных и вибрионосителей, их госпитализация, выявление всех контактировавших лиц и их обсервация. Уделяется внимание вопросам санитарно-коммунального благоустройства населенных мест, обеспечению населения доброкачественной питьевой водой. Если возникает опасность распространения заболевания из очага инфекции в другие населенные местности, устанавливается карантин, т. е. запрещают выезд населения из этого очага и въезд в него.

В качестве специфической профилактики предложен и испытан

Таблица 22. **Некоторые дифференциальные признаки рода Vibrio**

Признак	V. cholerae биовар cholerae	V. cholerae биовар eltor	V. parahaemolyticus биовар parahaemolyticus	V. parahaemolyticus биовар alginolyticus
Рост без натрия хлорида	+	+	−	−
» с 10% раствором натрия хлорида	−	−	−	+
Образование кислоты из:				
глюкозы	+	+	+	+
сахарозы	+	+	−	+
Реакция Фогеса — Проскауэра	−	+	−	+
Образование индола	+	+	+	+
Гидролиз желатина	+	+	+	+
Лизабельность холерными фагами	+	+	−	−
Рост на среде с полимиксином	−	+		

Обозначения: + положительная реакция; − отрицательная реакция.

холероген-анатоксин, а также холероген-анатоксин в сочетании с О-антигеном холерного вибриона.

При эпидемических вспышках холеры в качестве экстренной профилактики используются антибиотики тетрациклинового ряда.

Лечение. Лечение холеры требует комплексного подхода. В качестве этиотропных препаратов используют антибиотики тетрациклинового ряда.

Vibrio parahaemolyticus

V. parahaemolyticus – один из видов рода Vibrio, вызывает острые желудочно-кишечные заболевания у людей, проживающих в странах, расположенных на побережье морей и океанов.

V. parahaemolyticus широко распространен в морях и океанах, выделяется из морской воды, морских животных и рыб, а также из испражнений людей, заболевших гастроэнтеритом при заражении данным микроорганизмом.

Заболевания, вызванные парагемолитическим вибрионом, впервые были отмечены в Японии. В СССР первые случаи заболевания, вызванные этим микроорганизмом, были зарегистрированы в 1973 г.

Парагемолитические вибрионы по морфологии являются типичным представителем рода Vibrio. На основании физиологических свойств (см. табл. 22) вид V. parahaemolyticus разделяется на два биовара: parahaemolyticus и alginolyticus. Парагемолитические вибрионы являются галофилами, не растут на средах без добавления натрия хлорида.

V. parahaemolyticus обладает О-, К- и Н-антигенами. По О-антигену описано 12 сероваров, у которых имеется 57 разных К-антигенов.

Парагемолитические вибрионы образуют несколько токсинов: термостабильный и термолабильный гемолизины, а также энтеротоксин, который удалось выделить у негемолитических штаммов. Термостабильный гемолизин не снижает активности при нагревании до 100°С, гемолизин высокоактивен в отношении эритроцитов крыс, мышей, собак, в отношении эритроцитов человека менее активен. Термолабильный гемолизин быстро инактивируется при 60°С. Энтеротоксин выделен недавно, свойства его изучены мало.

Источниками заражения могут быть морская рыба, вода, а также соленые овощи (капуста и огурцы). Заболевания носят спорадический характер, отмечаются семейные вспышки.

Наиболее широко распространены вибрионы сероваров О4 (О4:К12 и О4:К8). Заболевания у человека могут вызвать оба биовара.

Сем. Pseudomonadaceae включает четыре рода, патогенны для человека только некоторые виды рода Pseudomonas.

Род Pseudomonas содержит большое количество видов, большинство из них — свободноживущие микроорганизмы, обитающие в почве и воде. Три вида патогенны для человека: P. mallei, вызывающий сап; P. pseudomallei, вызывающий мелиоидоз, и P. aeruginosa, вызывающий самые разнообразные воспалительные процессы. Имеются сообщения о выделении из организма человека некоторых других микроорганизмов этого рода (P. maltophila, P. putida и др.), но патогенность их для человека недостаточно изучена.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa, или синегнойная палочка, длительное время считалась условно-патогенным микроорганизмом. Только в последние годы на фоне широкого применения антибиотиков значительно участились случаи возникновения разнообразных воспалительных процессов вплоть до генерализованных форм, этиологическим фактором которых явилась синегнойная палочка. P. aeruginosa вызывает у человека заболевания с различными клиническими проявлениями: септицемию, менингит, пневмонию, остеомиелит, плеврит, хирургическую инфекцию и др. Основную часть заболеваний, вызываемых P. aeruginosa, относят к внутрибольничной инфекции.

Морфология и физиология. Синегнойная палочка имеет прямую или слегка изогнутую форму, длина ее 1,5—3,0 мкм, ширина 0,5—0,8 мкм. Монотрих, иногда имеет два или несколько полярно расположенных жгутиков. Спор не образует, обладает способностью образовывать внеклеточную капсулоподобную слизь. Грамотрицательна, хорошо окрашивается основными анилиновыми красителями.

Хемоорганотроф, метаболизм только окислительный, хорошо растет на простых питательных средах. Дополнительных факторов роста не требует. Оптимальная температура роста 37°С, температурные границы роста от 5—7 до 41°С. Синегнойная палочка растет в широком интервале pH среды (4,5—9,0). Оптимальное значение pH 7,2—7,5. Большинство штаммов образует растворимый пигмент пиоцианин, цвет которого зависит от pH среды — сине-зеленый в нейтральной или щелочной среде и красный в кислой. Некоторые штаммы образуют меланиновый пигмент (черный, коричнево-черный или красно-коричневый).

Строгий аэроб, оксидазоположителен. Синегнойная палочка сахаролитически мало активна, ферментирует глюкозу. Хорошо выражена протеолитическая активность, разжижает желатин, свернутую кровяную сыворотку, гидролизует казеин.

Антигены. Синегнойная палочка обладает О- и Н-антигенами. По О-антигену разделена на несколько групп, но общепринятой схемы еще нет.

Токсинообразование и патогенность. P. aeruginosa образует несколько токсинов: гистотоксины A и Z, гемолизины и лейкоцидин.

Гистотоксин А, часто обнаруживаемый у «госпитальных» штам-

мов, является термолабильным белком с мол. массой 52 000—71 500. Разрушается во время прогревания при температуре 70°С. Обладает цитотоксическим действием, блокируя синтез белка путем инактивации второго фактора элонгации (трансферазы II) рибосомного цикла.

Гистотоксин Z представляет собой термостабильный белок, не разрушается при нагревании до 70—100°С. Токсин летален для белых мышей, обладает цитотоксическим действием на некоторые перевариваемые культуры клеток.

Синегнойная палочка вырабатывает два типа гемолизинов. Один из них — термостабильный гликолипид, второй — термостабильный белок с активностью фосфолипазы С.

Лейкоцидин лизирует лейкоциты человека, кролика, морской свинки и др. Он представляет собой белок с мол. массой 27 000, тесно связан с мембраной микробной клетки и выделяется в культуральную среду только при аутолизе.

Синегнойная палочка имеет также токсин липополисахаридной природы (эндотоксин). Его токсичность выявляется при заражении мышей и морских свинок, эндотоксин обладает пирогенностью и другими свойствами, характерными для липополисахаридных токсинов. Образуемая синегнойной палочкой слизь обладает антифагоцитарной активностью, вызывает лейкопению, токсикоз и гибель мышей.

Кроме токсинов, в патогенезе инфекции, по-видимому, принимают участие и экзоферменты — протеазы, одна из которых ингибирует фракции комплемента, и коллагеназа, способная гидролизовать коллаген.

Экология и патогенез. Синегнойная палочка может быть выделена из воды, почвы, клинического материала при различных воспалительных процессах. Клинические штаммы P. aeruginosa, как правило, резистентны ко многим антибиотикам.

Заболевания, вызванные P. aeruginosa, чаще наблюдаются у детей, людей пожилого возраста и лиц, у которых понижена общая сопротивляемость в результате предшествующих и сопутствующих болезней. Синегнойная палочка может инфицировать операционные раны и особенно ожоги.

Резистентность. При нагревании в жидкой среде до 60°С синегнойная палочка погибает через 15 мин, длительно сохраняется в пыли и на ожоговых корочках. Эффективным средством дезинфекции является 2% раствор карболовой кислоты.

Лабораторная диагностика основана на выделении чистой культуры и изучении комплекса биологических свойств.

Профилактика и лечение. Профилактика сводится к строгому соблюдению санитарно-гигиенических норм в больницах и другим организационным мероприятиям. В настоящее время разрабатывается вакцина. Лечение осуществляется комплексно, в качестве этиотропных препаратов применяют антибиотики карбенициллин, гентамицин. Перед назначением антибиотиков необходимо изучить антибиотикограмму. Используют гипериммунную синегнойную донорскую плазму и специфические фаги.

Возбудитель сапа

Возбудитель сапа – Pseudomonas mallei открыт в 1882 г. Ф. Леффлером. В недалеком прошлом сап (лат. malleus) был значительно распространен в ряде стран, преимущественно среди лошадей, от которых заболевание иногда передавалось людям. В настоящее время заболеваемость людей и животных невелика.

Морфология и физиология. Палочка сапа в препаратах из свежих культур имеет длину в среднем 1,5–4,0 мкм, ширину 0,5 мкм. Обладает выраженным полиморфизмом. В препарате могут встречаться нитевидные клетки, клетки с колбовидными вздутиями и др. Грамотрицательна. Жгутиков, спор и капсул не образует. В окрашенных палочках обнаруживаются гранулы включений полигидроксибутирата.

Возбудитель сапа является хемоорганотрофом, для роста может использовать многие органические соединения в качестве единственного источника углерода. Строгий аэроб. Культивируется на средах с добавлением 4–5% глицерина. Оптимальная температура роста 37°С, pH 6,8. На глицериновом агаре рост появляется через 2 сут в виде круглых серовато-белого цвета колоний слизистой консистенции; на глицериновом бульоне образуются помутнение, а затем пленка со слизистыми тяжами и осадком на дне. Бульон со временем просветляется. Особенно характерен рост на картофеле: появляется обильный прозрачный налет желтоватого, а затем бурого цвета, напоминающий тонкий слой меда.

Ферментативные свойства выражены слабо. P. mallei разлагает глюкозу и ксилозу с образованием кислоты. Молоко свертывается, но не пептонизируется. При переваривании белков выделяется сероводород, желатин разжижается слабо.

Антигены. Возбудитель сапа содержит специфические полисахаридные и неспецифические нуклеопротеидные антигенные фракции.

Токсины. Экзотоксина возбудитель сапа не образует. Эндотоксин получают при нагревании культуры в течение 1–2 ч при температуре 60°С. В фильтрате культуты на глицериновом бульоне возбудитель сапа при длительном выращивании образует особое токсическое вещество – маллеин, вызывающий у животных, больных сапом, аллергическую реакцию.

Экология и распространение. Основной источник заражения человека – лошади, у которых часто болезнь протекает в хронической форме без видимых клинических проявлений. К сапу восприимчивы также ослы, мулы. Болеют сапом и верблюды. Из лабораторных животных чувствительны к возбудителю сапа хомяки, морские свинки.

У людей сап наблюдается редко и носит спорадический характер. Заболевают люди, чья работа связана с уходом за лошадьми или другими однокопытными (конюхи, кавалеристы, ветеринары, кучера и др.). Передача сапа от человека человеку не наблюдается.

Резистентность. Возбудитель сапа погибает в течение часа при нагревании до 70°С. Под воздействием прямых солнечных лучей гибель микроба наступает через 2–3 ч. В воде он сохраняется около месяца, в глицерине – несколько лет, во влажных помещениях – до 20–30 дней. Лизол (1:100) и 2% раствор формалина убивают этих микробов в течение часа.

Патогенез. При заболевании человека палочки сапа сначала локализуются в месте внедрения, вызывая регионарный лимфаденит, а затем с лимфой и кровью разносятся по всему организму. Заболевание протекает в острой и хронической формах. Инкубационный период длится 1–5 сут. Затем повышается температура тела до 38–39°С, появляются головные боли, боли в мышцах и суставах. На месте проникновения возбудителя образуется папула, затем она нагнаивается и появляются язвы. На слизистых оболочках и кожных покровах также образуются множественные папулы и язвы. В мышцах развиваются некротические очажки. В легких появляются сапные узелки, нередко сливающиеся между собой.

Иммунитет. Перенесенное заболевание оставляет незначительный и кратковременный иммунитет. В крови переболевших образуются агглютинины, преципитины и комплементсвязывающие антитела.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат гнойное отделяемое язв, содержимое абсцессов, отделяемое слизистой оболочки носа. Препараты окрашивают по Граму и Романовскому – Гимзе. Хорошую оценку получил метод окраски палочек сапа флюоресцирующими антителами. Выделение культуры от больного человека с выращиванием ее на питательных средах (глицеринизированный картофель, агар или бульон) удается с большим трудом. Лучшие результаты получаются при заражении морских свинок или кошек. Морскую свинку (самца) заражают внутрибрюшинно. Через 2–4 дня у животного появляются признаки орхита (скротальный феномен): набухание, покраснение и выпячивание яичек (феномен Штрауса), а затем кожные гнойники и язвы. У морских

свинок при вскрытии на высоте болезни обнаруживаются мелкие гнойники в оболочках яичка, селезенке и сальнике.

Для серологической диагностики используется РСК. Аллергическая проба с малеином для выявления сапа у людей не получила большого распространения в связи с наблюдавшимися случаями активации инфекционного процесса. Эта проба широко применяется для обнаружения сапа у лошадей.

Профилактика и лечение. Специфическая серотерапия и химиотерапия сапа, как и специфическая профилактика его, пока не разработаны.

Возбудитель мелиоидоза

Мелиоидоз (melioidosis) редкое заболевание. Возбудитель – Pseudomonas pseudomallei – был обнаружен А. Уайтмором в 1911 г. в трупах людей. Мелиоидоз встречается в некоторых странах на юго-востоке Азии, в Центральной и Южной Америке, Австралии и на острове Мадагаскар.

Морфология и физиология. Возбудитель мелиоидоза представляет собой короткие палочки размером 0,8 × 1,5 мкм, расположенные поодиночке либо короткими цепочками, иногда встречаются нитевидные формы. Спор не образует. В отличие от возбудителя сапа подвижен за счет нескольких полярно расположенных жгутиков. В клетках обнаруживаются включения поли- β -гидроксибутирата, расположенные, как правило, биполярно. Грамотрицателен, хорошо окрашивается анилиновыми красителями.

Возбудитель мелиоидоза неприхотлив к источникам питания и хорошо растет на обычных и синтетических средах в аэробных условиях при температуре 37°С, pH 6,8–7,0. На мясо-пептонном агаре (с добавлением 5% глицерина) через сутки образуются мелкие прозрачные S-, R-колонии. В мясо-пептонном бульоне наблюдается помутнение, а затем образование пленки, которая постепенно утолщается и становится складчатой. Хороший рост отмечается на кровяном агаре; некоторые штаммы дают на нем зону гемолиза. P. pseudomallei – строгий аэроб. Ферментирует с образованием кислоты глюкозу, D-рибозу и другие углеводы, разжижает желатин, свертывает молоко с последующей пептонизацией. Культуры издают своеобразный ароматный запах.

Антигенная структура. Возбудитель мелиоидоза в антигенном отношении довольно однороден. В теле микроба обнаружено три соматических антигена (М, К и О) и жгутиковый Н-антиген. О-антиген может быть общим с палочкой сапа. Специфичны для вида М- и Н-антигены.

Токсинообразование. Возбудитель мелиоидоза образует два термолабильных токсина. Один из них обусловливает геморрагически-некротические поражения, второй вызывает гибель лабораторных животных (морские свинки, кролики) без повреждений тканей в месте введения.

Экология и распространение. Вопрос об источниках инфекции до настоящего времени не решен. В естественных условиях в эндемических районах мелиоидозом болеют грызуны, кошки, собаки, лошади, коровы, овцы и др. Заражение человека происходит, по-видимому, через кишечный тракт с водой и пищей.

Резистентность. Возбудитель мелиоидоза погибает при 58°С в течение 15 мин. В почве и воде сохраняется до 1 мес.

Патогенез. Изучен мало. После внедрения в организм человека возбудитель попадает в кровь, развиваются множественные очаги воспаления и интоксикация. В некоторых случаях септицемии не наступает, процесс локализуется чаще всего в легких.

Иммунитет. У людей, переболевших мелиоидозом, в крови обнаруживаются антитела и происходит аллергическая перестройка организма.

Лабораторная диагностика. Кровь, мочу, мокроту, гнойное отделяемое высевают на питательные среды (мясо-пептонный агар с добавлением 3–5% глицерина и кристаллического фиолетового в разведении 1:200 000, мясо-пептонный бульон, кровяной агар и др.). Одновременно исследуемый материал вводят морским свинкам или белым мышам. Выделенную культуру дифференцируют от палочки сапа по признакам, приведенным в табл. 23.

С диагностической целью в неясных случаях ставят реакцию агглютинации, реакцию связывания комплемента и реакцию пассивной гемагглютинации. Серологические методы исследования не имеют абсолютного значения в связи с наличием у некоторых штаммов P. pseudomallei антигенного родства с возбудителем сапа.

Профилактика и лечение. В профилактике мелиоидоза основными мероприятиями являются выявление больных животных (лошади, свиньи и др.), их изоляция или уничтожение. С целью обнаружения больных животных ставят диагностические аллергические пробы. В населенных пунктах производят дератизацию. Лечение проводят макси-

мальными дозами антибиотиков, из которых наиболее эффективен левомицетин в сочетании с антибиотиками тетрациклинового ряда.

Таблица 23. **Дифференциальные признаки возбудителей мелиоидоза и сапа**

Название микроорганизма	Подвижность	Гемолиз	Разжижение желатина	Свертывание молока	Ферментация сахаров		
					глюкоза	D-рибоза	D-ксилоза
P. mallei	—	—	±	—	+	—	+
P. pseudomallei	+	+	+	+	+	+	—

Обозначения: + положительная реакция; — отрицательная реакция; ± непостоянная реакция.

Возбудители бруцеллеза

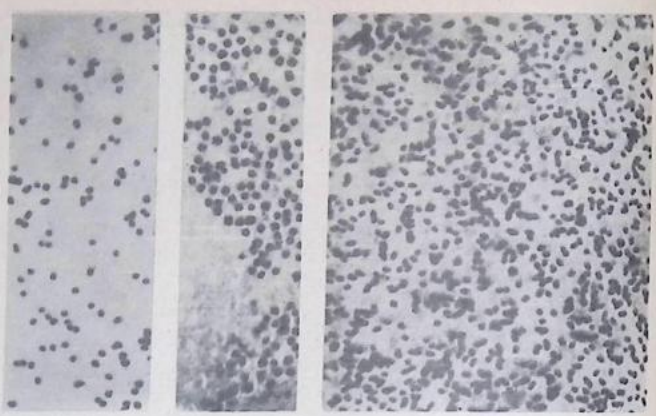
Бруцеллез человека и животных вызывается микроорганизмами, объединенными в род Brucella (род неопределенного таксономического положения). Бруцеллез характеризуется как острая инфекционная болезнь с переходом в хроническую форму или же как первично-хроническое заболевание с постепенным началом и длительным течением.

Возбудитель бруцеллеза впервые обнаружил в 1886 г. и получил его в чистой культуре в 1887 г. Д. Брюс. В настоящее время возбудитель относится к виду B. melitensis. В 1897 г. Б. Банг и Б. Стрибольт выделили из околоплодной жидкости коровы другой вид возбудителя — B. abortus. В 1914 г. Ж. Траум выделил от свиней третий вид бруцелл — B. suis. В последующие годы были открыты еще три вида бруцелл: B. neotomae, патогенные для лесных крыс, B. ovis, патогенные для овец и баранов, и B. canis, патогенные для собак. Основными возбудителями бруцеллеза у человека являются B. melitensis, B. abortus, B. suis.

Морфология и физиология. Бруцеллы — мелкие микроорганизмы, имеющие форму коккобактерий и коротких палочек. Размеры их в длину 0,6—1,5 мкм и в ширину 0,5—0,7 мкм. Не имеют жгутиков, не образуют спор; как правило, не образуют капсулы (на средах, содержащих иммунную сыворотку, могут образовывать капсулы). Грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями (рис. 56).

Бруцеллы являются хемоорганотрофами с окислительным типом метаболизма, требовательны к питательным средам. Для культивирования бруцелл рекомендуются сывороточно-глюкозный агар, агар из картофельного настоя с добавлением сыворотки, кровяной агар (с 5% овечьей сыворотки), печеночные и другие среды. Оптимальная температура роста 37°С, pH 6,8—7,2.

Выделенные из организма бруцеллы растут очень медленно. Их рост может быть обнаружен только через 1—3 нед. Лабораторные культуры вырастают через 24—48 ч. Колонии бруцелл на агаре бесцветные, с гладкой поверхностью, выпуклые, иногда с нежной зернистостью. При росте на жидких питательных средах дают равномерное помутнение, пленки не образуют. Часто образуют R-формы.



56 57 58

Рис. 56. Возбудитель бруцеллеза в чистой культуре.

Рис. 57. Возбудитель туляремии.

Рис. 58. Возбудитель коклюша в чистой культуре.

Бруцеллы являются строгими аэробами. У некоторых видов, в частности B. abortus, рост в первых генерациях происходит в присутствии повышенной (5—10%) концентрации углекислоты.

Почти все виды бруцелл способны использовать глюкозу, многие бруцеллы расщепляют D-рибозу, D-галактозу, аланин, аспарагин и глутаминовую кислоту (табл. 24). Образуют также каталазу, пероксидазу, гиалуронидазу и другие ферменты.

Все виды бруцелл на основании способности расщеплять то или иное соединение, образовывать сероводород, расти на средах с красителями (основной фуксин, тионин), агглютинации моноспецифическими сыворотками разделяются на биовары (см. табл. 24). B. melitensis включает 3 биовара, B. abortus — 8, B. suis — 4.

Антигены. Бруцеллы обладают хорошо выраженными антигенными свойствами, но по серологическим свойствам трудно отличимы друг от друга. Серологическая дифференциация возможна при помощи реакции Кастеллани или при использовании монорецепторных сывороток. У бруцелл установлено наличие двух соматических антигенов — А и М. Это видоспецифические антигены, входящие в разных соотношениях в состав микробной клетки каждого вида бруцелл. У B. melitensis преобладает антиген М, а антиген А в большем количестве содержится у B. abortus и B. suis.

Токсинообразование и патогенность. Наиболее патогенными для человека являются B. melitensis. Они способны вызывать эпидемические вспышки. Бруцеллы других видов чаще вызывают спорадические инфекции.

Таблица 24. **Дифференциальные признаки видов и биоваров рода Brucella**

Признаки	B. melitensis			B. abortus								B. suis			
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	9	1	2	3	4
Потребность в CO_2	−	−	−	+	+	+	+	−	−	−	(∓)	−	−	−	−
Образование H_2S	−	−	−	+	+	+	+	−	− (+)	+ (−)	+	+	−	−	
Рост на средах с красителями:															
основной фуксин (1:50 000)	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+
тионин (1 : 25 000)	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	+	−	+	+
Агглютинация с монорецепторными сыворотками:															
A	−	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	+	+	±	+
M	+	−	+	−	−	−	+	+	−	+	+	−	−	−	+
Чувствительность к фагу Тб	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Субстраты, метаболизируемые путем окисления:															
L-аланин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
D-рибоза	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D-глюкоза	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D-ксилоза	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	+	+

Обозначения: + положительная реакция; − отрицательная реакция.

Экзотоксин бруцеллы не продуцируют. Их патогенное действие определяется наличием эндотоксина, образованием ферментов, в частности гиалуронидазы, а также способностью размножаться в клетках лимфоидно-макрофагальной системы. Бруцеллы обладают выраженными инвазивными и агрессивными свойствами, они способны проникать в организм через неповрежденные слизистые оболочки.

Экология и распространение. Бруцеллез — зоонозная инфекция. Бруцеллезом болеют домашние (овцы, козы, крупный рогатый скот, свиньи) и некоторые дикие животные (северные олени и др.). Люди заражаются от больных бруцеллезом животных. Распространение бруцеллеза в разных странах зависит от профиля животноводства и преимущественного поражения того или иного вида животного. Больные животные выделяют бруцеллы с абортированным плодом, околоплодной жидкостью, мочой, калом, а также с молоком. Распространение возбудителя возможно с пищевыми продуктами — сырым молоком, маслом, брынзой и др.

Заболевания людей в основном носят профессиональный характер и зависят от интенсивности эпизоотии, длительности работы с животными и других факторов.

Резистентность. Бруцеллы малоустойчивы к высокой температуре. В жидких культурах при нагревании до 60°С они погибают через 30 мин, при кипячении — практически моментально. В окружающей среде и пищевых продуктах сохраняются длительное время: в молоке — до 45 дней, долго сохраняются в молочных продуктах, в замороженном мясе — до 5 мес. Бруцеллы длительно сохраняются в почве и воде — соответственно до 3 и 5 мес.

Патогенез. Человек бруцеллезом может заражаться алиментарным,

контактным и аэрогенным путями. Контактный путь заражения играет наиболее существенную роль, особенно в очагах овечьего бруцеллеза, а также в производственных процессах, связанных с обслуживанием животных, обработкой сырья и т. п. Бруцеллы в основном проникают через кожу или слизистые оболочки. Проникнув в организм, они распространяются по лимфатическим путям и попадают в кровь. Из кровотока бруцеллы проникают в селезенку, костный мозг, лимфатические узлы, где могут длительно сохраняться, локализуясь внутриклеточно. При обострении заболевания бруцеллы вновь размножаются и проникают в кровь и процесс вновь принимает генерализованную форму.

В клинических проявлениях бруцеллеза играет роль развивающаяся аллергия, характеризующаяся повышенной чувствительностью замедленного типа.

Иммунитет. Иммунитет при бруцеллезе осуществляется клеточными и гуморальными факторами. Как показано в эксперименте, сыворотки животных, иммунизированных или зараженных бруцеллами, обладают превентивной активностью. В ранние сроки такой активностью обладают IgM, в более поздние сроки — IgG.

Состояние аллергии определяется внутрикожной пробой (реакция Бюрне), а также реакциями бласттрансформации лимфоцитов и торможения миграции макрофагов.

Лабораторная диагностика. В основе лабораторной диагностики лежат различные методы: бактериологический, серологический, биологический и аллергический. При бактериологическом исследовании возбудителя выделяют из крови, мочи, костного мозга. Посев осуществляют одновременно на твердые и жидкие питательные среды. Процент высеваемости сравнительно невелик. Так, положительный результат гемокультур при бруцеллезе, вызванном B. melitensis, составляет 62 — 90%, при заражении B. abortus — 5 — 15%. Культуры из костного мозга удается выделить значительно чаще. Иногда используют биологический метод заражения наиболее чувствительных лабораторных животных — мышей и морских свинок. Выделенные культуры изучают по комплексу свойств (см. табл. 24).

Из серологических реакций используют реакции агглютинации (реакция Райта и реакция Хаддлсона), связывания комплемента, непрямой гемагглютинации, иммунофлюоресценции; изучают состав сывороточных иммуноглобулинов. Развитие инфекционного процесса при бруцеллезе сопровождается синтезом IgG и IgM: в ранние сроки после заражения появляется IgM, в поздние — IgG. Один из диагностических методов — выявление неполных антител в реакции Кумбса. Реакция Кумбса является более чувствительным методом в ранние сроки заболевания, чем реакция агглютинации.

В целях диагностики производят аллергическую пробу с бруцеллином (проба Бюрне). Положительная реакция, как правило, появляется к концу 1-го месяца заболевания, иногда раньше и сохраняется годами.

Профилактика. Совместно с ветеринарной службой проводят комплекс мероприятий по выявлению и ликвидации бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных, а также обеззараживания продуктов и сырья животного происхождения. В качестве специфической профи-

лактики осуществляют вакцинацию живой бруцеллезной вакциной (штамм B. abortus 19-ВА), предложенной П. А. Вершиловой, людей, подвергающихся опасности заражения.

Лечение. Наиболее эффективными этиотропными препаратами являются антибиотики стрептомицин, левомицетин, тетрациклин, эритромицин. Для предупреждения рецидивов проводится специфическая иммунотерапия (введение убитой вакцины, бруцеллина, γ-глобулина).

Возбудитель туляремии

Туляремия — острая инфекционная болезнь с природной очаговостью. Возбудителем является Francisella tularensis рода Francisella с неопределенным таксономическим положением. Свое название болезнь и возбудитель получили от района Туляре в Калифорнии, где впервые в 1912 г. американскими исследователями Г. Мак-Коем и Ш. Чепиным был выделен возбудитель.

Морфология и физиология. Возбудитель туляремии представляет собой кокковидные и палочковидные клетки с поперечным размером 0,2 и длиной 0,2—0,7 мкм, плеоморфны. Спор не образует, жгутиков не имеет, обладает небольшой капсулой (рис. 57). Для культуры туляремийного микроба характерно образование слизи, легко обнаруживаемой при приготовлении препаратов. F. tularensis грамотрицательна, хорошо окрашивается анилиновыми красителями.

Возбудитель туляремии не растет на простых питательных средах. Его удается культивировать на средах, содержащих яичный желток, на кровяном агаре с добавлением глюкозы, на глюкозо-сывороточном агаре, на средах с добавлением цистина, глюкозы и крови. Оптимальная температура выращивания 36—37°С. Образующиеся колонии на твердых питательных средах небольшие, с ровным краем, беловатого цвета. На жидких питательных средах растет на поверхности среды.

Туляремийные бактерии — строгие аэробы. Ферментативно малоактивны. Расщепляют с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, маннозу, фруктозу. Сахаролитическая активность проявляется только на средах, содержащих небольшое количество белка. Некоторые штаммы ферментируют глицерин и обладают цитруллинуреидазой. Наличие этих свойств наряду с патогенностью для кроликов и людей является основой для деления бактерий на соответствующие расы.

Антигены. Туляремийные бактерии содержат два антигенных комплекса — О-антиген и Vi-антиген. С Vi-антигеном связаны вирулентные и иммуногенные свойства. Vi-антигеном обладают S-формы туляремийного микроба, R-формы его не имеют. Выделяют еще промежуточную SR-форму, обладающую в основном О-антигеном и уменьшенным количеством Vi-антигена.

Экология и распространение. Туляремия является природноочаговой зоонозной инфекцией. Естественные хозяева возбудителя туляремии — грызуны: водяные крысы, обыкновенные полевки, домовые мыши и др. Всего туляремия зарегистрирована у 82 видов диких позвоночных животных.

Внутривидовой таксономией туляремийного микроба является выделение трех его географических рас, различающихся биохимическим

и патогенным свойствами. Это голарктическая, среднеазиатская и неарктическая, или американская, расы.

В СССР распространены голарктическая раса, регистрируемая в большинстве очагов, и среднеазиатская, обнаруженная только в долинах рек Средней Азии. Вирулентность этих рас сходна, но отличается от более патогенной неарктической расы. По отношению чувствительности к эритромицину голарктическая раса разделена на три биовара: I — эритромицинчувствительный и II — эритромицинрезистентный. Третий биовар — японский — способен расщеплять глицерин. Туляремийные бактерии голарктической расы не ферментируют глицерина (кроме японского биовара), не имеют цитруллинуреидазы и относительно умеренно патогенны для кроликов и людей. Бактерии среднеазиатской расы расщепляют глицерин, обладают цитруллинуреидазой и умеренно патогенны для кроликов и людей. В Северной Америке распространена неарктическая раса туляремийного микроба, характеризующаяся способностью расщеплять глицерин, наличием фермента цитруллинуреидазы и относительно высокой патогенностью для кроликов и людей.

Основным источником и резервуаром возбудителя туляремии являются грызуны: обыкновенные полевки, водяные крысы, домовые мыши, хомяки, зайцы, иногда ондатры. Заражение людей происходит в результате прямого контакта с больными животными или их трупами, через объекты внешней среды (вода, пищевые продукты, зерно, солома), инфицированные грызунами, так как F. tularensis в них длительно сохраняется. Возможно заражение человека трансмиссивным путем при укусе кровососущими членистоногими (клещи, комары, слепни), которые являются переносчиками. Заболевание не передается от больных людей здоровому.

Резистентность. Возбудитель туляремии довольно резистентен к низким температурам. При температуре 4°С бактерии голарктической расы сохраняются в воде или во влажной почве свыше 4 мес, а при 1°С сохраняются в воде до 9 мес, при 20—25°С погибают через 30—60 дней. В зерне и соломе при температуре ниже 0°С сохраняются до 6 мес. Туляремийные бактерии малоустойчивы к высоким температурам, при нагревании до 60°С они погибают через 20 мин. Обычные дезинфицирующие средства (карболовая кислота, лизол и др.) действуют на них губительно.

Бактерии туляремии чувствительны ко многим антибиотикам, действующим на грамотрицательные бактерии (стрептомицин, антибиотики тетрациклинового ряда и др.).

Патогенез. В организм человека возбудитель туляремии проникает через кожу и слизистые оболочки глаз, ротовой полости, дыхательных путей и пищеварительного тракта. Микроб обладает высокой инвазивной способностью и может легко проходить через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Инкубационный период в среднем равен 2—7 дням. Из входных ворот по лимфатическим путям возбудитель проникает в ближайшие лимфатические узлы, где интенсивно размножается и переходит в кровь.

Возбудитель вызывает различные клинические формы туляремии: бубонную, ангинозно-бубонную, глазную, легочную, кишечную и генерализованную.

Туляремия по тяжести болезни может быть легкой, средней тяжести, тяжелой, по длительности — острой и затяжной.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет длительный, характеризуется высокой напряженностью и определяется гуморальным и клеточными факторами. Своеобразным выражением иммунитета при

туляремии является аллергическое состояние. Уже в период заболевания кожная аллергическая проба положительная. Она сохраняется такой во время выздоровления и в течении всего периода невосприимчивости. Положительная кожная проба показатель клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Для лабораторной диагностики туляремии используют бактериологический и серологический методы, а также применяют кожно-аллергическую пробу. В клинической практике используют в основном только два последних метода.

В связи с тем что аллергия возникает уже на 3—5-й день болезни, с целью ранней диагностики ставят накожную или внутрикожную аллергическую пробу с тулярином. Для накожной аллергической пробы используют тулярин, в 1 мл которого содержится 2 млрд. убитых микробных клеток. Ставят пробу на наружной поверхности левого плеча. Положительная проба проявляется в виде отечности и красноты вокруг насечек, которые появляются через 24—72 ч.

Для внутрикожной пробы применяют корпускулярный препарат тулярин (убитая нагреванием взвесь бактерий в изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением 3% глицерина, в 1 мл препарата содержится 100 млн. микробных клеток). Внутрикожную пробу ставят на ладонной стороне предплечья. Положительная реакция в виде гиперемии и инфильтрата появляется через 24 ч, иногда раньше.

Со 2-й недели болезни применяют серологические методы исследования. Из серологических реакций используют реакции агглютинации и непрямой гемагглютинации, наблюдаемые в динамике, так как положительные реакции могут быть у ранее вакцинированных лиц.

Выделение возбудителя туляремии проводится только в специальных лабораториях с соблюдением установленного режима. В связи с тем что от больного выделить культуру, как правило, не удается, предварительно исследуемым материалом заражают чувствительное животное (белые мыши или морские свинки). После гибели животных вскрывают, делают мазки-отпечатки, а материал засевают на свернутую желточную среду.

Для обнаружения возбудителя туляремии у животных, а также в объектах окружающей среды ставят биологическую пробу. С целью возможного обнаружения возбудителя у павших животных применяют микроскопию мазков-отпечатков органов, биологическую пробу, выделение бактерий, а также реакцию термопреципитации с предварительно прокипяченной взвесью из селезенки и печени животных.

Профилактика. Специфическая профилактика осуществляется живой туляремийной вакциной Гайского—Эльберта. Она дает прочный и длительный иммунитет, сохраняющийся в течение 5—6 лет. Получение вакцинного штамма возбудителя туляремии и разработка метода его применения являются большим достижением ученых Советского Союза.

Вакцинация в очагах туляремии в сочетании с другими профилактическими мероприятиями позволила свести заболеваемость туляремией в нашей стране к единичным случаям.

Лечение. Назначают различные антибиотики: стрептомицин, хлортетрациклин, тетрациклин и др.

Возбудителем коклюша — острой инфекционной болезни, характеризующейся циклическим течением и приступами спазматического кашля, является Bordetella pertussis, относящаяся к роду Bordetella с неопределенным токсономическим положением. Возбудитель коклюша был выделен от больного ребенка Ж. Борде и О. Жангу в 1906 г.

В состав рода Bordetella, кроме возбудителя коклюша, входят B. parapertussis и B. bronchiseptica. Эти микроорганизмы сходны по ряду свойств с возбудителем коклюша, в том числе и по экологическим особенностям; все три вида выделяются из верхних дыхательных путей человека.

Морфология и физиология. Возбудитель коклюша при выделении из мокроты больного представляет собой небольшие палочки длиной 0,5 — 1,0 мкм и шириной 0,2 — 0,3 мкм. В препарате они располагаются поодиночке или попарно (рис. 58). Неподвижны, спор не образуют. При окраске по Романовскому—Гимзе удается выявить капсулу. Грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Хемоорганотрофы, метаболизм только окислительный, строгие аэробы. Возбудитель коклюша не растет на простых питательных средах. В качестве факторов роста необходимы некоторые аминокислоты. Рост на простых питательных средах ингибируется образующимися жирными кислотами. Для их нейтрализации применяют кровь, древесный уголь или ионообменные смолы. Возбудитель культивируется на картофельно-глицериновом агаре с добавлением крови (среда Борде — Жангу), на кровяном агаре и на полусинтетическом казеиново-угольном агаре без добавления крови (среда КУА). Оптимальная температура роста 35 — 37°С. Колонии коклюшного микроба на питательных средах появляются через 48 — 72 ч. Колонии мелкие, круглые, с ровными краями, блестящие, напоминающие капельки ртути или зерна жемчуга. Свежевыделенные культуры образуют S-форму колоний (I фаза), при дальнейшем культивировании могут образовывать R-формы (II фаза). На кровяных средах образуют зону гемолиза.

B. pertussis ферментативно малоактивна, сахаров не расщепляет, не обладает протеолитической активностью, не восстанавливает нитратов.

Антигены. Антигенная структура бактерий рода Bordetella довольно сложная. У них выявлено более 10 антигенных компонентов, или агглютиногенов. Родовым является агглютиноген 7. Видоспецифический агглютиноген для возбудителя коклюша — агглютиноген 1, для B. parapertussis — 14, для B. bronchiseptica — 12. Кроме агглютиногена 1, у B. pertussis имеются другие агглютиногены, из которых наиболее часто встречаются 2 и 3. По содержанию этих агглютиногенов выделяют 4 серовара: 1,2,3; 1,2,0; 1,0,3; 1,0,0.

Токсинообразование. B. pertussis образует термолабильный токсин, гистаминсенсибилизирующий и лимфоцитозстимулирующий факторы.

Термолабильный токсин является токсическим белком, прочно связанным с клеткой. Максимальное количество его обнаруживается в период логарифмической фазы роста, в отмирающих клетках он не выявляется. Токсин удается отделить от клетки только после

дезинтеграции бактерий. При введении мышам токсин вызывает некроз, геморрагии и дегенерацию клеток почек, селезенки и печени.

Гистаминсенсибилизирующий фактор также является белком, прочно связанным с клеткой коклюшного микроба. Извлеченный из клеток токсин при парентеральным введении мышам повышает у них чувствительность к гистамину.

Лимфоцитозстимулирующий фактор — это белок, связанный с телом клетки. Стимулирует лимфоцитоз у кроликов, мышей, ягнят, телят и овец. Парентеральное введение мышам приводит их к гибели на фоне гипогликемии и снижения иммунологической реактивности.

Экология и распространение. Возбудитель коклюша обитает в верхних дыхательных путях человека — больного или носителя. Источником инфекции является в основном больной, который выделяет возбудителя до 4—6 нед болезни. Заражение может произойти от больного стертыми формами. Передается возбудитель воздушно-капельным путем. Наиболее часто болеют дети в возрасте до 10 лет.

Резистентность. Возбудитель коклюша характеризуется малой устойчивостью к воздействию физических и химических факторов. При попадании во внешнюю среду он быстро погибает, в сухой мокроте сохраняется в течение нескольких часов. При нагревании до 50°С гибнет через 30 мин.

Патогенез. Возбудитель коклюша, попав в верхние дыхательные пути, заселяет слизистую оболочку гортани, бронхов, бронхиол и легочные альвеолы. Токсическое действие возбудителя приводит к раздражению нервных рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей, обусловливая кашлевой рефлекс, а также к спазму мелких бронхов, голосовой щели, развитию сосудистого спазма и появлению клонических судорог скелетных мышц.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий пожизненный иммунитет. У больных коклюшем и переболевших обнаруживают агглютинины, преципитины и комплемент-связывающие антитела.

Лабораторная диагностика. На ранней стадии болезни, а также при атипичных формах наиболее достоверным является бактериологический метод лабораторной диагностики, в позднем периоде — серологический.

Бактериологический метод сводится к выделению возбудителя и его идентификации. Материалом для исследования служит слизь из верхних дыхательных путей, взятая либо тампоном, либо методом «кашлевых пластинок» (открытая чашка с питательной средой, которую держат перед ртом больного в момент кашля на расстоянии 6—8 см). Взятый материал засевают на одну из питательных сред, используемых для культивирования коклюшного микроба. Посевы выращивают 2—3 сут.

Выросшую культуру идентифицируют и дифференцируют от других видов рода по комплексу свойств (табл. 25).

При стертых формах болезни, а также при отсутствии бактериологического подтверждения и для ретроспективного диагноза проводят серологическую диагностику в реакциях агглютинации, непрямой гемагглютинации и связывания комплемента.

Профилактика и лечение. Эффективным средством профилактики коклюша является вакцинация. В Советском Союзе применяются комбинированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (КДС) и адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС). Вакцину вводят троекратно детям в возрасте 5—6 мес с последующей ревакцинацией. Эффективность этой вакцины доказана многочисленными наблюдениями. Благодаря широко проводимой вакцинации в СССР удалось значительно снизить заболеваемость коклюшем.

Для лечения на ранних стадиях болезни используют специфический противококлюшный иммуноглобулин (плацентарный или донорский), а также антибиотики (левомицетин и др.).

Таблица 25. **Дифференциальные признаки бактерий рода Bordetella**

Признаки	B. pertussis	B. parapertussis	B. bronchoseptica
Подвижность	—	—	+
Восстановление нитратов	—	—	+
Образование уреазы	—	+	+
Рост на простом агаре	—	+	+
Образование коричневого пигмента	—	+	—
Агглютинация с адсорбированными сыворотками к антигенам:			
1	+	—	—
12	—	—	+
14	—	+	—

Обозначения: + наличие признака; — отсутствие признака.

Haemophilus influenzae

В 1889 г. М. И. Афанасьев и в 1892 г. Р. Пфейффер и С. Китасато при изучении этиологии гриппа из мокроты больных выделили мелкие палочковидные грамотрицательные микроорганизмы. Выделенные бактерии, которые впоследствии были включены в род Haemophilus, долгие годы считались возбудителем гриппа. При дальнейшем их изучении было установлено, что они не являются возбудителями гриппа, а способны вызывать различные воспалительные процессы.

Род Haemophilus занимает неопределенное систематическое положение.

Морфология и физиология. Haemóphilus influenzae имеет вид мелких палочек длиной 0,5—2 мкм и шириной 0,2—0,3 мкм, иногда почти кокковидных. Встречаются нитевидные формы. Свежевыделенные микробы имеют капсулу. Спор не образуют. Слабо окрашиваются анилиновыми красителями, неплохо красятся разведенным карболовым фуксином. Грамотрицательны, неподвижны.

Палочки инфлюэнцы требовательны к условиям культивирования, они нуждаются в присутствии гемина и никотинамиддинуклеотида. Гемин освобождается из эритроцитов при нагревании. Для культивирования используют агар с гретой кровью, в настоящее время разработаны синтетические питательные среды с добавлением факто-

ров роста. Выросшие колонии небольшие, прозрачные, плоские. На жидких кровяных средах рост наблюдается в виде легкого помутнения среды с образованием белых хлопьев и небольшого осадка на дне.

Обладают небольшой ферментативной активностью. Расщепляют глюкозу и сахарозу с образованием кислоты, менее постоянно расщепляют галактозу, фруктозу, мальтозу и ксилозу.

Антигены. Видовая антигенная специфичность обусловливается капсульным полисахаридом. Капсульные штаммы на основании различия в капсульном полисахариде разделяются на шесть серологических вариантов: a, b, c, d, e и f. Некапсульные штаммы имеют только термостабильный соматический антиген. Наиболее часто из организма выделяются штаммы серовара b.

Патогенез. Haemophilus influenzae экзотоксина не образует. Ее вирулентные свойства для человека, в частности инвазивные, связаны с капсульным полисахаридом. В организме человека локализуется на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Haemophilus influenzae вызывает у человека заболевания с различными клиническими проявлениями: менингит, эндокардит, поражения дыхательного тракта, отит, конъюнктивит, гнойные воспалительные поражения суставов и др. Некапсульные варианты возбудителя часто выделяются от больных хроническими бронхитами, бронхиальной астмой. Наиболее часто болеют дети до 5 лет.

Иммунитет. Как полагают, иммунитет у людей связан с наличием сывороточных антител к капсульному антигену серовара b, а также бактерицидных и опсонизирующих антител. Антитела к капсульному антигену обладают большей протективной активностью, чем бактерицидные антитела.

Лабораторная диагностика. Исследуют мокроту, отделяемое из носа, гной или спинномозговую жидкость (при менингите). Материал микроскопируют (окраска разведенным фуксином и по Граму) и засевают на кровяной агар. Штаммы из патологического материала обычно обладают капсулой, бескапсульные палочки выделяются со слизистой оболочки дыхательных путей и носа здоровых людей.

При диагностике используют серологические реакции (агглютинации и преципитации).

Профилактика и лечение. Специфической профилактики не разработано. В качестве этиотропных препаратов применяют стрептомицин и сульфаниламидные препараты.

Возбудитель мягкого шанкра

Возбудителем мягкого шанкра — венерической болезни, характеризующейся образованием язвы, расположенной в основном на половых органах, является Haemophilus ducrey. Возбудитель был подробно описан в 1889 г. А. Дюкреем. Длина микроба 1,5—2 мкм, ширина 0,5 мкм. Спор и капсул не образует, неподвижен. В гною часто имеет форму коккобацилл. В препарате палочки располагаются группами или цепочками. Окрашивается разведенным фуксином и метиленовым синим. Грамотрицателен. Растет на кровяном агаре при температуре 35°С в виде мелких сероватых изолированных колоний. Через несколько суток вокруг колоний наблюдаются кратерообразные

вдавливания и небольшая зона гемолиза. На бульоне с 20% дефибрированной крови растет в виде зерен, взвешенных или оседающих на дно и стенки. Бульон прозрачный или слегка мутный. Биохимическая активность микроба невелика. Экзотоксина не образует. Неустойчив к нагреванию и быстро погибает при 55°С. Под действием 1% раствора карболовой кислоты и 0,5% раствора хинозола погибает в течение нескольких минут.

Для лабораторных животных (морская свинка, кролик) палочка мягкого шанкра малопатогенна, но при введении в кожу вызывает язву. Более чувствительны к этой инфекции обезьяны.

Источником инфекции при мягком шанкре является только человек. Инфекция передается половым путем.

У человека мягкий шанкр возникает на месте внедрения возбудителя через 3—5 дней в виде гнойного пузырька, переходящего в дальнейшем в язву (одну или несколько) с подрытым краем и гнойным отделяемым. Язва с мягкими краями и дном, болезненна и достигает величины 1—1,5 см. Располагаются язвы на половых органах и могут сопровождаться лимфаденитами. Через 1—2 мес язвы зарубцовываются, но болезнь иногда протекает длительно. Иммунитета перенесенное заболевание не дает. Со 2-й недели болезни появляются аллергические реакции.

Микробиологическая диагностика основывается главным образом на бактериоскопическом исследовании содержимого язв, которое одновременно исследуют и на наличие бледной трепонемы. Бактериологический метод при диагностике мягкого шанкра применяется редко ввиду его сложности и ненадежности. С 8-го дня болезни можно проводить аллергическую пробу с аллергеном, который вводят внутрикожно в количестве 0,1 мл. Учет реакции обычно через 1—2 сут.

В качестве специфической терапии применяют сульфаниламидные препараты и антибиотики (пенициллин, тетрациклин и др.).

Возбудитель сибирской язвы

Возбудителем сибирской язвы, или антракса (углевик, сибиреязвенный карбункул), является Bacillus anthracis, представитель рода Bacillus сем. Bacillaceae. Название болезни было дано С. С. Андриевским, который изучал ее на Урале в конце 80-х годов XVIII столетия.

Большой вклад в изучение этиологии и профилактики сибирской язвы внесли Р. Кох, Л. Пастер и Л. С. Ценковский. Возбудитель был описан А. Поллендером в 1849 г.

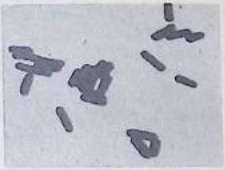
Морфология и физиология. Возбудитель сибирской язвы представляет собой крупную спорообразную палочку длиной 3—5 мкм и шириной 1—1,2 мкм. Палочки сибирской язвы неподвижны, жгутиков не имеют. В организме животных и человека, а также при росте на питательных средах, содержащих кровь или сыворотку, образуют капсулу. В окрашенных препаратах палочки имеют обрубленные концы, часто располагаются цепочками, вид которых напоминает бамбуковую трость. Образуемые возбудителем споры располагаются центрально, имеют овальную форму, не превышающую поперечника



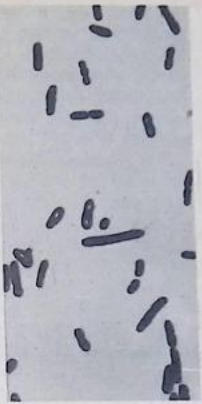
59



59



60



61

Рис. 59. Возбудитель сибирской язвы.
а – бациллы со спорами; б – колония возбудителя.

Рис. 60. Clostridium perfringens в чистой культуре.

Рис. 61. Clostridium novyi в чистой культуре.

клетки (рис. 59). Споры легко образуются при росте возбудителя на питательных средах; в организме человека и животных споры не образуются. Палочки грамположительны, но в очень молодых или старых культурах могут не окрашиваться по Граму.

Возбудитель сибирской язвы — факультативный анаэроб, хорошо растет на обычных питательных средах (мясо-пептонный агар, мясо-пептонный бульон и др.). На поверхности питательного агара через сутки отмечается рост колоний, имеющих характерное строение. Колонии серебристо-серые, зернистые, от краев колонии отходят пучки нитей (R-форма). При изучении колоний под микроскопом с небольшим увеличением они имеют сходство с «гривой льва»; часто их сравнивают с головой медузы, на питательных средах образуются также гладкие (S-форма) или мукоидные (М-форма) колонии. При росте в бульоне наиболее характерных для возбудителя сибирской язвы R-форм образуются нежные беловатые хлопья, оседающие на дно, бульон остается прозрачным.

Бациллы при посеве уколом в столбик 10—12% желатина через 2—5 дней при выращивании при 22°С растут в виде опрокинутой елочки. Этот характерный рост по ходу укола имеет вид беловатого тяжа, от которого отходят нежные отростки, уменьшающиеся книзу. Оптимальная температура роста 35—37°С. Оптимальное значение pH питательных сред 7,2—7,6.

Возбудитель сибирской язвы расщепляет глюкозу с образованием органических кислот и ацетоина, обусловливающего положительную

реакцию Фогеса—Проскауэра. Гидролизует крахмал, казеин, разжижает желатину, восстанавливает нитраты. Сибиреязвенные бациллы обычно не обладают гемолитическими свойствами или гемолизируют эритроциты очень медленно. Этим свойством B. anthracis отличается от B. cereus, многие штаммы которого обладают гемолизином. B. anthracis чувствительна к специфическим фагам, этот признак используется при идентификации бацилл.

Антигены. B. anthracis имеет два вида антигенов: соматический (полисахаридный) и капсульный (протеиновый). Полисахаридный антиген локализован в клеточной стенке бацилл, состоит из α-глюкозамина, галактозы и остатков N-ацетилуксусной кислоты. Антиген термостабилен, не разрушается при кипячении и длительное время сохраняется во внешней среде. На этом свойстве соматического антигена основан метод постановки реакции кольцепреципитации по Асколи, имеющий важное значение для практики.

Капсульный антиген B. anthracis в отличие от капсульных антигенов других микроорганизмов является белком, а не полисахаридом, состоящим из полипептидных цепей D-глутаминовой кислоты.

Сибиреязвенные бациллы вырабатывают особого рода антиген — протективный, который, являясь компонентом сибиреязвенного токсина, продуцируется в среду культивирования и может быть получен на полусинтетических средах.

Токсинообразование и патогенность. B. anthracis образует токсины, к которым относятся так называемый отечный фактор и летальный токсин («мышиный» токсин). Отечный фактор — это белок, он выделяется бактериальными клетками в культуральную среду при росте на полусинтетической среде. Летальный токсин также является секретируемым белком. В токсический комплекс, образуемый B. anthracis, как уже отмечалось, входит протективный антиген.

Частично очищенный отечный фактор способен вызывать дермонекротическую реакцию у морских свинок. В опытах на кроликах отечный фактор в смеси с протективным антигеном обладает отчетливыми дермонекротическими свойствами.

Поражающее действие летального токсина объясняют его способностью вызывать отек легких и тяжелую гипоксию на фоне резкой гипогликемии.

В патогенном действии сибиреязвенного микроорганизма большая роль принадлежит капсуле, являющейся существенным фактором вирулентности. Капсула обладает выраженной антифагоцитарной активностью и придает возбудителю способность фиксироваться на клетках; безкапсульные бактерии такой способностью не обладают.

Экология и распространение. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения о естественной среде обитания возбудителя сибирской язвы. По данным одной группы исследователей, естественной средой обитания возбудителя является почва, в которой он способен размножаться и длительное время сохраняться в виде спор. Инфицирование почвы происходит через выделения больных животных и в результате захоронения их трупов. Другая группа исследователей полагает, что почва — только хранилище попавших в нее спор

возбудителя. Решение вопроса об естественной среде обитания возбудителя сибирской язвы имеет огромное значение для ликвидации болезни.

В естественных условиях сибирской язвой болеют преимущественно травоядные животные, в основном крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи и др., у которых сибирская язва протекает, как правило, бессимптомно.

Источником заражения человека являются больные животные, изделия, приготовленные из инфицированного материала, а также мясо. В ряде случаев заражение происходит через кровососущих насекомых — слепней и мух-жигалок.

Резистентность. Вегетативная форма возбудителя не обладает высокой устойчивостью к факторам окружающей среды, споры характеризуются большой резистентностью. Растворы дезинфицирующих веществ (5% раствор карболовой кислоты, 5—10% раствор хлорамина) убивают споры только через несколько часов. Споры возбудителя сибирской язвы длительное время могут сохраняться в почве.

Патогенез. Заражение человека происходит через кожу и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Инкубационный период чаще всего длится 2—3 дня, иногда 6—8 дней.

В зависимости от места первичного поражения различают кожную, кишечную и легочную формы болезни. Болезнь может протекать в виде септической формы.

Кожная форма встречается наиболее часто. При этом вначале появляется красноватое пятно, которое превращается в сильно зудящую папулу медно-красного цвета, а затем в везикулу с серозно-геморрагическим содержимым; она быстро подсыхает, образуя чернеющий, увеличивающийся в размере струп. Температура тела повышается до 39—40°С, но может быть и субфебрильной. Заболевание продолжается в среднем 5—6 дней.

Кишечная форма протекает в виде тяжелой общей интоксикации с тошнотой, кровяной рвотой, поносами с кровью. Заболевание, как правило, заканчивается летально через 2—4 дня.

Первичная легочная форма сибирской язвы клинически протекает очень тяжело. После короткого инкубационного периода появляются насморк, кашель, затем развивается пневмония, часто протекающая по типу отека легких. Заболевание в большинстве случаев заканчивается летально.

Сибирская язва в настоящее время регистрируется во многих странах мира, но встречается в виде спорадических случаев.

Иммунитет. У переболевших сибирской язвой людей создается иммунитет; повторное заболевание встречается редко. В иммунитете основная роль принадлежит фагоцитарной функции макрофагов и антителам к протективному антигену. При сибирской язве развивается состояние гиперчувствительности замедленного типа, регистрируемое с помощью кожных проб с антраксином (сибиреязвенный аллерген).

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования при

лабораторной диагностике сибирской язвы являются содержимое везикул, карбункулов, отделяемое язвы или отторгнутый струп при кожной форме, мокрота — при легочной форме, кровь — при септической, рвотные массы и испражнения — при кишечной форме. Первый этап исследования — микроскопия. Препараты окрашивают по Граму, а также специальными методами для выявления капсул.

Исследуемый материал высевают на жидкие и плотные питательные среды. Признак капсулообразования изучают либо путем заражения белых мышей, либо с помощью посева на сывороточный или кровяной агар. Полученную чистую культуру идентифицируют по комплексу биологических свойств: патогенность для лабораторных животных, капсулообразование, лизабельность специфическим фагом, тест жемчужного ожерелья (при посеве выделенного микроорганизма на питательную среду, содержащую небольшие концентрации пенициллина, возбудитель сибирской язвы образует шарообразные клетки, располагающиеся в виде ожерелья).

Одновременно с посевом исследуемого материала на питательные среды осуществляют заражение лабораторных животных (биологическая проба). Павших животных вскрывают, из крови и органов делают препараты для микроскопического изучения и засевают на питательные среды. Для выявления капсул экссудат или отечную жидкость обрабатывают капсульной люминесцентной сибиреязвенной сывороткой.

При диагностике сибирской язвы возможна постановка кожно-аллергической пробы с сибиреязвенным аллергеном (антраксин), который вводят внутрикожно. Положительная реакция на введение аллергена появляется с первых дней заболевания и сохраняется в течение многих лет.

При исследовании объектов окружающей среды, а также материалов, полученных от животных (кожа, шерсть и др.), может быть применен люминесцентно-серологический метод или реакция термопреципитации по Асколи.

Профилактика и лечение. Профилактика сибирской язвы у людей прежде всего связана с профилактикой заболеваний у животных. Она состоит из мероприятий общего порядка и специфической профилактики.

Для специфической профилактики в СССР в настоящее время используют сибиреязвенную вакцину СТИ, изготовляемую из бескапсульного мутанта (вакцинного штамма), выделенного в 1942 г. Н. Н. Гинсбургом из высоковирулентной культуры. Вакцинации подлежат лица, которые по роду своей профессии связаны с сельскохозяйственными животными или с продуктами животноводства. Эту же вакцину используют для профилактики в ветеринарной практике.

В целях экстренной профилактики лицам, контактировавшим с источниками инфекции или факторами передачи, вводят сибиреязвенный глобулин и антибиотики (пенициллин).

Для лечения применяют противосибиреязвенный глобулин и антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, стрептомицин и др.).

АНАЭРОБНЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

Возбудители анаэробной инфекции

Анаэробные инфекции (газовая гангрена, злокачественный отек) являются раневыми инфекциями, характеризующимися тяжелой общей интоксикацией, быстро наступающим и распространяющимся некрозом тканей, их распадом, часто с образованием газов. Анаэробные инфекции вызываются несколькими возбудителями, являющимися представителями рода Clostridium сем. Bacillaceae: Cl. perfringens, C. novyi, C. septicum, C. histolyticum, C. sordelii, C. fallax.

Clostridium perfringens

Возбудитель впервые был открыт У. Уэлшем и Ж. Наттолом в 1892 г., но его роль как возбудителя анаэробной инфекции была установлена позднее О. Лиденталем и др. Впоследствии оказалось, что, кроме анаэробной инфекции, C. perfringens вызывает и другие болезни.

Вид C. perfringens разделяется на 6 сероваров: A,B,C,D, E и F, которые различаются между собой по антигенным свойствам и специфичности образуемых ими токсинов. Значение сероваров C. perfringens в патологии человека и животного неодинаково.

Морфология и физиология. C. perfringens представляет собой крупные палочковидные бактерии длиной 3—9 мкм и шириной 0,9—1,3 мкм. Жгутиков не имеют, в мазках из пораженной ткани палочки имеют капсулу. Способность к образованию капсулы утрачивается при длительном хранении культуры. Спорообразование зависит от условий культивирования и наблюдается в основном при выращивании культуры на щелочных средах, богатых белком и не содержащих сбраживаемых бактериями углеводов, а также при неблагоприятных условиях выращивания. Споры имеют овальную форму, локализованы в клетке центрально и субтерминально, превышают в ширину размер клетки (рис. 60). C. perfringens грамположительны, в старых культурах могут быть грамотрицательны, хорошо красятся метиленовым синим и основными красителями.

C. perfringens анаэроб, но не очень чувствителен к кислороду и может расти в присутствии небольшого его количества. Все серовары C. perfringens сбраживают глюкозу, лактозу, мальтозу, маннозу и некоторые другие углеводы с образованием кислых и газообразных продуктов. Гидролизуют желатин, медленно расплавляют свернутую сыворотку и вареные кусочки мяса, свертывают лакмусовое молоко с образованием кирпичного цвета губчатого сгустка. Хорошо растут на мясных и казеиновых питательных средах, особенно хороший и быстрый рост наблюдается на средах, в которых присутствуют сбраживаемые бактериями углеводы. На плотных питательных средах образуют гладкие (S), шероховатые (R) и слизистые (M) колонии. Гладкие формы колоний вначале очень нежные, прозрачные, впоследствии сероватого или белого цвета. M-колонии слизистой консистенции, с ровными краями, палочки M-колоний имеют капсулу. При выращивании в глубоком столбике агара S-колонии по форме похожи на чечевицу, R-

колонии — на плотные комочки ваты. Рост возбудителя возможен температуре 20—50°С, оптимальная температура роста 37—45° pH 7,4.

Антигены. Деление C. perfringens на 6 сероваров основано различии антигенных свойств летальных и некротических токсин Изучение антигенов бактериальной клетки не нашло применения практике идентификации выделенных культур.

Токсинообразование и патогенность. В патогенном действ C. perfringens на организм человека и животных основная р принадлежит образуемым возбудителями токсинам и разнообраз ферментам. В то же время способность вырабатывать различающи по механизму действия и антигенным свойствам токсины являю основой деления C. perfringens на серовары. Клиническая карти болезни также обусловлена действием токсических веществ. C. rfringens вырабатывает несколько типов летальных и некротичес токсинов, некоторые из них образуются клеткой в виде протоксин превращающихся в токсины при действии протеаз. Токсины и фер нты, имеющие значение в патогенезе болезни, принято обознача греческими буквами.

α-Гемолизин. Это основной токсический компонент, выяв емый у всех вирулентных сероваров C. perfringens. α-Токсин являет белком, активно секретируемым клеткой в экспоненциальный пери роста культуры. Очищенный α-токсин обладает множественн биологической активностью. При парентеральном введении экспе ментальным животным вызывает некротические изменения в тка В опытах in vitro лизирует эритроциты человека, кролика, барана и ш шади, способен расщеплять сфингомиелин и фосфатидилэтанолами фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, лецитин. Таким образом, ос вным поражающим действием α-токсина является его способнос гидролизовать фосфолипиды, входящие в состав мембран клет Гибель животных при парентеральном введении токсина наступает результате разрушения эритроцитов в сосудистом русле, распа тучных клеток, а также вследствие изменений мелких сосудов и возн кающих геморрагий в органах.

θ-Токсин. Образуется бактериями сероваров A, B, C, D и E, является термо бильным белком, инактивирующимся под действием кислорода. Он также вызывает молиз. Основой поражающего действия θ-токсина является его способность реагиров с холестерином клеточных мембран.

Лейкоцидин, образуемый C. perfringens, ослабляет фагоцитарную активность ле цитов человека, а его высокие дозы вызывают структурные изменения мембран ле цитов. Лейкоцидин еще не получен в чистом виде. Другие свойства этого токсина н известны.

β-Токсин. Образуется сероварами B, C и F C. perfringens. Этот токсин являет некротическим фактором, летальным для мышей при внутривенном введении; вызыв явленные поражения тонкого кишечника у овец, коз, телят, жеребят и ягнят.

δ-Токсин. Образуется сероварами B и C. Обладает гемолитическими свойства по отношению к эритроцитам овец, коз, свиней и собак, не лизирует эритроциты ч ловека.

ε-Токсин. Образуется сероварами B и D в виде протоксина, активируемого про теазами. Является летальным и некротическим фактором. Его поражающее действ связывают со способностью вызывать обезвоживание организма, сгущение плазмы.

ι-Токсин. Образуется бактериями серовара E в виде протоксина, активируемо трипсином. Оказывает летальное и дермонекротическое действие в опытах на морск свинках и мышах.

Энтеротоксин. Образуется некоторыми штаммами сероваров A, C и D. Токсин является термолабильным белком, не обладает способностью активировать аденилатциклазу. Энтеротоксин C. perfringens некоторыми исследователями рассматривается как цитотоксин.

Кроме токсинов, C. perfringens образует ряд ферментов, имеющих определенное значение в патогенезе инфекции. К ним относятся коллагеназа, так называемый ν-токсин, желатиназа (λ-токсин), гиалуронидаза (μ-токсин) и дезоксирибонуклеаза (ν-токсин). Коллагеназа, действующая на проколлаген и желатин, является летальным и некротическим фактором.

Все 6 сероваров C. perfringens способны вызывать анаэробную инфекцию у человека и животных в том случае, если они образуют α-гемолизин. Более часто возбудителями анаэробной инфекции являются микроорганизмы сероваров A и F, реже они способны вызывать некротический энтерит. Клостридии серовара B являются возбудителями дизентерии у животных, сероваров D и E — энтеротоксемии человека и животных, серовара C — геморрагической энтеротоксемии овец и других животных.

Резистентность. Вегетативные формы возбудителя чувствительны к кислороду. Они чувствительны также к солнечному свету, высокой температуре, кислотам, дезинфицирующим средствам, а также ко многим антибиотикам, оказывающим действие на грамположительные бактерии. Споры некоторых штаммов сероваров A и F устойчивы к высоким температурам, а споры большинства штаммов погибают при кипячении в течение 15—30 мин.

Clostridium novyi

Микроорганизм был впервые обнаружен Ф. Нови в 1894 г., но его роль в этиологии анаэробной инфекции была доказана только в 1915 г. Вид C. novyi состоит из трех биоваров: A, B и C. Биовары различаются по ряду биологических свойств и по образуемым ими токсинам. В патологии человека имеют значение только микроорганизмы биоваров A и B, а биовара C вызывают остеомиелит у животных.

Морфология и физиология. Все биовары C. novyi морфологически представляют собой крупные прямые или слегка изогнутые палочки длиной 10—22,5 мкм и шириной 0,8—2,5 мкм; наиболее крупные палочки у биоваров B и C.Обладают перитрихиально расположенными жгутиками (рис. 61), капсулы не образуют. Грамположительны, при старении культуры клетки могут быть грамотрицательными. У бактерий через несколько дней роста образуются споры. Споры овальной формы, располагаются субтерминально, размеры их несколько больше ширины тела клетки. Процесс спорообразования протекает активнее на щелочных средах, не содержащих сбраживаемых бактериями углеводов.

C. novyi является строгим анаэробом, все биовары очень чувствительны к кислороду. Культивируют бактерии в анаэростатах в условиях полного удаления кислорода, на питательных средах, содержащих гидролизат казеина, или мясо-пептонных средах с добавлением углеводов; используют и другие среды. На питательном агаре через 48 ч образуются круглые полупрозрачные, сочные, иногда со слегка зернистой поверхностью и неровным краем колонии, они имеют

тенденцию к ползучему росту и образованию дочерних колоний. В жидких питательных средах вначале наблюдается диффузное помутнение среды, затем бактерии оседают, образуя рыхлый осадок. В столбике глюкозного агара образуются колонии, напоминающие комочки ваты, снежные хлопья. На агаре с добавлением эритроцитов лошади бактерии биоваров А и В образуют зону гемолиза. Оптимальная температура роста 37—45°С, pH 7,8—8,0.

Ферментативно бактерии С. novyi менее активны, чем бактерии С. perfringens. Они сбраживают только несколько углеводов (глюкозу, мальтозу и др.) с образованием ряда кислот, спиртов и газов, разжижают желатин, но, как правило, не изменяют свернутый белок, не образуют сероводорода и уреазы.

Антигены. Бактериальные клетки биоваров С. novyi обладают О- и Н-антигенами. О-антиген общий для всех биоваров, на основе различия Н-антигенов выявлено наличие нескольких серогрупп. Практического значения в идентификации микроорганизмов определенных антигенов пока не имеет.

Токсинообразование и патогенность. В патологии человека из биоваров С. novyi имеют значение только бактерии биоваров А и В в связи с их способностью образовывать токсины и некоторые ферменты. Бактерии биовара С образуют только небольшое количество γ-токсина. Токсины С. novyi рассматриваются как растворимые антигены бактерий.

С. novyi — возбудители анаэробной инфекции человека, образуют несколько типов токсинов. Бактерии биовара А образуют α-, γ-, δ- и ε-токсин, бактерии биовара В — α-, β-, ζ- и η-токсины.

α-Токсин является секретируемым токсическим термолабильным белком, оказывающим летальное действие при введении мышам. У погибших животных отмечается образование желатинообразного отека и серозного выпота в легких. Токсин обладает цитопатогенной активностью в отношении культур клеток фибробластов куриного эмбриона. α-Токсины, образуемые бактериями биоваров А и В, серологически не отличаются друг от друга.

β-Токсин, секретируемый в культуральную жидкость, обладает некротической, гемолитической и лецитиназной активностью. Токсическим фактором с лецитиназной активностью является и γ-токсин, он способен гидролизовать фосфолипиды, входящие в состав эритроцитов. Гемолитическая активность отмечена у δ-токсина, образуемого только бактериями биовара А, а также у ε-токсина, продуцируемого только клетками биовара В. ζ-Токсин является липазой, вызывающей «жемчужную» опалесценцию лецитина вителлина вокруг колоний бактерий, выросших на желточных средах.

η-Токсин – фермент тропомиозиназа, обладает протеолитической активностью, разрушает тропомиозин и миозин.

Резистентность. Бактериальные клетки очень чувствительны к кислороду и быстро погибают в аэробных условиях. Споры С. novyi довольно устойчивы к различным факторам внешней среды, они переносят кипячение в течение 1—2 ч.

Clostridium septicum

Микроорганизм впервые обнаружен и идентифицирован Л. Пастером и Ж. Жубером в 1877 г.

Морфология и физиология. Бактерии С. septicum — полиморфны палочки длиной 3,1—14,1 мкм и шириной 1,1—1,6 мкм; в культурах

встречаются и длинные нитевидные клетки. Имеют перитрихиально расположенные жгутики, образуют овальной формы споры, расположенные в клетке субтерминально.

Строгий анаэроб, хорошо растет на пептонных средах с добавлением сбраживаемого бактериями углевода. На плотных питательных средах образует блестящие полупрозрачные колонии с неровным краем. Колонии имеют тенденцию к ползучему росту. В столбике 2% агара образуют колонии, по форме напоминающие чечевицу. На кровяном агаре отмечается небольшая зона гемолиза.

Обладает сахаролитической активностью, ферментирует глюкозу, лактозу, мальтозу, маннозу и некоторые другие углеводы с образованием кислот, газа и небольшого количества спиртов. Бактерии C. septicum разжижают желатин, не гидролизуют казеина, не перевариваются коагулированную сыворотку и яичный белок, не образуют индола.

Антигены. C. septicum содержит О- и Н-антигены, изучены они мало. На основании различий Н-антигенов выявлено шесть серологических вариантов.

Токсинообразование и патогенность. C. septicum при выращивании на пептонном бульоне с глюкозой при pH 7,6—7,8 образуют токсины, к которым относят также и некоторые ферменты. Бактерии образуют α-токсин, являющийся основным летальным, некротическим и гемолитическим фактором микроорганизма. При внутривенном введении мышам вызывает гибель животных, у которых отмечаются точечные кровоизлияния в различных паренхиматозных органах. Среди токсинов обнаруживается разрушающийся под влиянием кислорода δ-гемолизин. В антигенном отношении этот гемолизин сходен с О-стрептолизином и θ-токсином C. perfringens. Кроме этих токсинов, C. septicum образует дезоксирибонуклеазу (β-токсин), гиалуронидазу (γ-токсин), фибринолизин и коллагеназу. Все ферменты имеют значение в патогенезе болезни и возникновении деструктивных процессов.

Резистентность. Вегетативные клетки чувствительны к кислороду и быстро погибают. Споры C. septicum менее резистентны к воздействиям окружающей среды, чем споры других клостридий. Споры погибают после нескольких минут кипячения.

Clostridium histolyticum

Впервые выделен М. Вайнбергом и Е. Сегеном в 1916 г. Морфологически представляет собой небольшие палочки длиной 1,6–3,1 мкм и шириной 0,6–1 мкм. Палочки имеют жгутики, перитрихи. Образуют овальной формы споры, расположенные в клетке субтерминально.

Факультативные анаэробы, но в аэробных условиях растут скудно. На кровяном агаре при культивировании в анаэробных условиях через 24–48 ч образуются небольшие полусферические прозрачные, блестящие, с ровным краем колонии, вокруг колонии наблюдается небольшая зона гемолиза.

C. histolyticum не ферментирует углеводов, но обладает ярко выраженными протеолитическими свойствами, разжижает желатин, гидролизует казеин. Кусочки мяса, помещенные в жидкую питательную среду, в которой выращиваются бактерии, подвергаются быстрому лизису, при этом в большом количестве образуется сероводород.

При культивировании в жидкой питательной среде C. histolyticum образует токсины и протеолитические ферменты. Основным является α-токсин, оказывающий летальное и некротическое действие, он достаточно устойчив к нагреванию. Поражающее действие токсина связано с его прямым цитопатогенным эффектом; в частности, он способен избирательно лизировать β-островковые клетки поджелудочной железы.

Вторым токсином, образуемым бактериями C. histolyticum, является гемолизин (ε-токсин), или гистолитиколизин. Это секретируемый токсин, в антигенном отношении близкий θ-токсину C. perfringens. Из протеолитических ферментов C. histolyticum образует коллагеназу, разрушающую нативный и денатурированный коллаген и желатин, и две протеиназы, разрушающие желатин, казеин и эластин.

Инфекция, вызываемая у человека C. histolyticum, встречается очень редко. Некоторые авторы вообще отрицают значение этого микроорганизма в патологии человека.

Clostridium sordellii

Микроорганизм впервые обнаружен и изучен А. Сорделли в 1922—1923 гг.

Бактерии вида C. sordellii – грамположительные прямые палочки длиной 3,1—4,5 мкм и шириной 1,1—1,6, имеют перитрихиально расположенные жгутики. При росте на обычных питательных средах образуют овальной формы споры, которые в клетке могут располагаться центрально или субтерминально.

Анаэробы, но могут развиваться и в аэробных условиях. На плотных питательных средах образуют слабовыпуклые серовато-белые колонии с неровными краями. На агаре с добавлением эритроцитов лошади вокруг колоний наблюдается небольшая зона гемолиза. Хорошо растут в мясном бульоне, часто образуя слизь.

Ферментируют некоторое количество углеводов : глюкозы, мальтозы и др. Обладают протеолитической активностью, разжижают желатин и свернутую сыворотку, гидролизуют казеин, образуют индол.

При разрушении C. sordellii путем последовательного замораживания и оттаивания бактериальных клеток (метод Грассе) был получен антиген, обладающий специфичностью в реакции преципитации. Все изученные клостридии данного вида оказались однородны и относились к одной серологической группе.

Вирулентные штаммы C. sordellii образуют токсины и протеолитические ферменты. Из токсинов известны высокоактивный, обладающий летальным действием токсин, во многом сходный с α-токсином C. novyi; токсин, обладающий лецитиназной активностью, сходный с α-токсином C. perfringens; гемолизин типа θ-токсина C. perfringens. Образуют также гиалуронидазу и фибринолизин.

Споры C. sordellii устойчивы к факторам окружающей среды и могут длительное время сохраняться в почве.

Экология. Естественной средой обитания спорообразующих анаэробных бактерий, в том числе и возбудителей анаэробной инфекции, является кишечник животных, особенно травоядных и свиней. Некоторые анаэробы выделяются и из кишечника человека. С фекалиями клостридии попадают в почву, где их споры могут длительное время сохраняться. При благоприятных условиях в некоторых почвах клостридии могут размножаться. Споры вместе с кормами вновь попадают в кишечник животных. Патогенные клостридии могут быть обнаружены на коже и одежде человека. Количество клостридий, обнаруженных на коже человека, зависит от санитарно-гигиенических условий, в которых живет и работает человек.

В организм человека патогенные клостридии попадают либо при ранении, либо с пищей, в последнем случае может возникнуть токсикоинфекция. Анаэробная инфекция в мирное время встречается спорадически, главным образом как осложнение открытой травмы, транспортной или полученной на сельскохозяйственных работах. Более часто анаэробная инфекция возникает в военное время как осложнение боевых ран. В рану анаэробы попадают с почвой, кусочками одежды и др.

В редких случаях анаэробная инфекция возникает как осложнение операционных ран, внебольничных абортов.

Патогенез. В развитии болезни играет роль ряд факторов и в первую

очередь характер раны, иммунобиологическое состояние организма и интенсивность микробного загрязнения. Наиболее часто анаэробная инфекция возникает при осколочных ранениях и огнестрельных переломах. Осколочные ранения характеризуются тем, что в ране всегда находится большое количество некротических тканей, быстро развивается травматический отек и нарушается микроциркуляция. Образование участков, плохо снабжаемых кислородом, создает благоприятные условия для размножения анаэробов. Эту фазу развития болезни некоторые авторы обозначают как инфекционную, после которой наступает токсическая фаза.

В патогенезе анаэробной инфекции большую роль играет вторичная инфекция, возбудителями которой являются как анаэробные непатогенные клостридии, так и факультативные анаэробы и аэробы. Бактерии, находящиеся в ассоциации с возбудителями анаэробной инфекции, способствуют некротизированию и распаду тканей, что в свою очередь благоприятствует размножению возбудителя. Образуемые клостридиями токсины и ферменты приводят к морфологическим изменениям соединительной ткани и мышечных волокон, а также к тяжелой общей интоксикации организма. При анаэробной инфекции наблюдаются воспалительные и дегенеративно-некротические изменения внутренних органов, иногда развивается анаэробный сепсис.

Обычно различают две основные клинические формы анаэробной инфекции — эмфизематозную (газовая гангрена) и отечную (злокачественный отек). Эмфизематозная форма анаэробной инфекции характеризуется обильным газообразованием вокруг раны. При этой форме чаще обнаруживается C. perfringens. При отечной форме отек преобладает над эмфиземой. В этом случае чаще обнаруживается C. novyi.

Иммунитет. Имеются наблюдения, указывающие, что перенесенная инфекция не создает прочного иммунитета. При активной иммунизации анатоксинами или при введении антитоксической сыворотки создается невосприимчивость к анаэробной инфекции. Это показывает, что ведущая роль принадлежит антитоксическому иммунитету. Роль антибактериального иммунитета недостаточно ясна, хотя известно, что занесение возбудителей анаэробной инфекции в рану не всегда приводит к болезни. Попытки иммунизации формалинизированными бактериальными клетками не приводили к созданию невосприимчивости.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются кусочки измененной ткани, полученные во время первичной операции, экссудат и кровь. Лабораторная диагностика состоит из нескольких этапов: проходят бактериоскопическое и бактериологическое исследования, ставят биологическую пробу на лабораторных животных с целью вызвать у них анаэробную инфекцию либо определить наличие токсина в исследуемом материале.

Полученную чистую культуру идентифицируют по биологическим свойствам. Для определения вида возбудителя обязательным является изучение образуемого ими токсина в реакции нейтрализации с диагностическими антитоксическими сыворотками.

Профилактика и лечение. Эффективным средством в профилактике анаэробной инфекции является полноценная и своевременная хирургиче-

ская первичная обработка раны. Специфическая профилакти осуществляется введением антитоксической сыворотки. Профилакти ская доза составляет 30 000 МЕ (по 10 000 МЕ сывороток против C. ringens, C. novyi и C.septicum). Сыворотку вводят внутримышечно возможно более короткие сроки после ранения.

В качестве специфического метода лечения применяется антитокс ческая сыворотка в дозе 150 000 МЕ (по 50 000 МЕ тех же сывороток что и при профилактике). После идентификации возбудителя вводя сыворотку против данного вида. С лечебной целью сыворотку вводя внутривенно капельно, обычно в смеси с подогретым 0,85% раствор натрия хлорида. При лечении используют также антибиотики (пен циллин, канамицин и др.) и сульфаниламидные препараты.

Возбудитель ботулизма

Ботулизм (botulus — колбаса) — тяжелая интоксикация в результате употребления в пищу продуктов, содержащих токсины Clostridium botulinum. Характеризуется преимущественным поражением центральной нервной системы.

Возбудитель ботулизма C. botulinum относится к роду Clostridium сем. Bacillaceae. Впервые описан Э. ван Эрменгемом в 1896 г. после изучения вспышки ботулизма в Германии. В последующие годы было установлено, что вид C. botulinum неоднороден и включает 7 сероваров A, B, C(C1 и C2), D, E, F и G, различающихся по антигенной структуре образуемых ими токсинов и рядом других признаков.

Морфология и физиология. Возбудитель ботулизма — палочковидный микроорганизм длиной 3,4—8,6 мкм и шириной 0,3—1,3 мкм, разные серовары неодинаковы по величине. Более крупная палочка серовара G (1,6—9,4 и 1,3—1,9 мкм). Бактерии имеют перитрихиально расположенные жгутики. Образуют споры, которые в клетке расположены субтерминально. Палочка со спорой по виду напоминает теннисную ракетку (рис. 62). Капсул возбудители ботулизма не имеют.

Возбудители ботулизма — строгие анаэробы, их культивируют на казеиновых или мясных питательных средах, в жидкие мясные среды рекомендуется добавлять мясной или печеночный фарш, в казеиновые — отварное пшено или вату. На кровяном, печеночном или сахарном агаре клостридии ботулизма вырастают в виде небольших прозрачных колоний с ровными или изрезанными краями. На кровяном агаре вокруг колоний образуется зона гемолиза. Оптимальная температура роста 30—40°С для сероваров A, B, C, D, F; 25—37°С — для серовара E и непротеолитических штаммов сероваров B и F. 30—37°С — для серовара G, pH 7,2—7,4.

Возбудители ферментируют глюкозу, фруктозу и некоторые другие углеводы, но сахаролитические свойства непостоянны и не являются основой для определения вида C. botulinum. Серовар G не обладает сахаролитическими свойствами. По протеолитическим свойствам серовары B, C, D и F неоднородны, среди них имеются как протеолитические, так и непротеолитические штаммы. У бактерий серовара A и протеолитических штаммов серовара B ярко выражены протеолитические свойства, они способны расплавлять кусочки печени или мясного фарша в средах типа Китта — Тароцци.



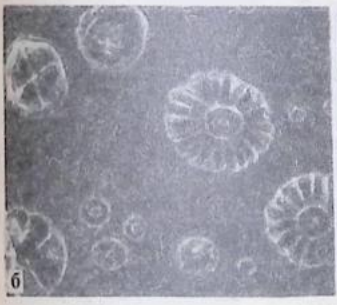
62



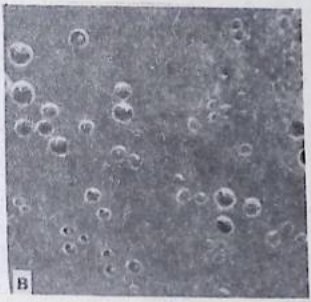
63



64



б



в

64

Рис. 62. Возбудитель ботулизма в чистой культуре.

Рис. 63. Возбудитель столбняка в чистой культуре.

Рис. 64. Возбудитель дифтерии.
а – чистая культура возбудителя, колонии; б – тип гравис; в – тип митис.

Все протеолитические штаммы гидролизуют казеин и образуют сероводород.

Антигены. Для идентификации возбудителей ботулизма имеет значение только изучение антигенной специфичности образуемых ими токсинов, которое проводится в реакциях нейтрализации с диагностическими антитоксическими сыворотками. Как уже отмечалось, на основании антигенной специфичности токсинов возбудители ботулизма разделяются на серовары. Изучение антигенной структуры бактериальных клеток в связи с особенностью патогенеза ботулизма при идентификации возбудителя не проводится.

Токсинообразование и патогенность. Возбудитель ботулизма образует два типа токсинов. Основным типом токсина, определяющим клиническую картину интоксикации при ботулизме, является нейротоксин, который продуцируют все серовары C. botulinum. Нейротоксин образуется при благоприятных условиях роста бактерий, т. е. в анаэробных условиях: на питательных средах, в различных консервированных пищевых продуктах. Нейротоксин является белком, получен в кристаллической форме. Ботулинический токсин относится к самым сильным известным токсинам. В 1 мг кристаллического токсина содержится до 100 млн. смертельных доз для белой мыши.

Токсин сероваров E и B образуется в виде протоксина. В настоящее время существует мнение, что бактерии всех сероваров образуют токсин в виде протоксина. Протоксин активируется эндогенными у протеолитических штаммов или экзогенными протеазами. Давно известно, что нейротоксин нечувствителен к действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта.

Нейротоксины обладают способностью гемагглютинировать эритроциты человека, кролика и некоторых других животных и птиц. Оказалось, что кристаллические препараты токсина не гемогенны, а являются ассоциацией двух компонентов: нейротоксина и гемагглютинина.

Поражающее действие нейротоксинов, образуемых бактериями всех сероваров C. botulinum, связано с их высокой тропностью к нервной ткани и, в частности, к синаптосомам. Токсин фиксируется на рецепторах синаптических мембран и изменяет чувствительность ацетилхолинового рецептора к действию медиатора. К действию ботулинического токсина чувствительны многие лабораторные животные (белые мыши, морские свинки, крысы, кролики и др.).

Некоторые штаммы C. botulinum секретируют в культуральную среду гемолизин, обладающий способностью в опытах in vitro лизировать эритроциты барана. При внутривенном введении мышам этого токсина наблюдается их гибель; летальное действие токсина снимается антисывороткой к θ-токсину C. perfringens.

Наиболее частой причиной заболевания ботулизмом человека являются токсины сероваров A, B и E. Заболевания, вызванные токсинами сероваров C, D и F встречаются очень редко. Ботулизма, вызванного в естественных условиях токсином серовара G, пока не описано.

Экология и резистентность. Возбудители ботулизма широко распространены в природе. Естественной средой обитания клостридий является организм многих животных, в основном травоядных, а также рыб, ракообразных, моллюсков, в кишечнике которых они размножаются и выделяются с фекалиями в окружающую среду. Споры C. botulinum в значительном количестве встречаются в почве, воде, иле. В СССР наиболее часто обнаруживаются споры сероваров A, B, E.

Вегетативные формы возбудителей малорезистентны к факторам окружающей среды. Споры клостридий ботулизма резистентны к высокой температуре, особенно споры сероваров A, B, C, F: они выдерживают кипячение в течение 1—5 ч.

Патогенез. Основной патогенетический фактор при ботулизме –

нейротоксин, попадающий в организм с продуктами. Причиной отравления является употребление мясных продуктов, рыбных и овощных консервов и других продуктов, инфицированных возбудителями ботулизма. Наиболее часто причиной отравления становятся продукты домашнего приготовления (консервированные, маринованные и др.).

Из желудочно-кишечного тракта токсин проникает в кровь, поражает нервную систему, действуя в основном на мотонейроны спинальных моторных центров и продолговатого мозга, а также вызывает нарушение передачи возбуждения с нерва на мышцу. Токсин вызывает также поражение сосудов.

Инкубационный период при ботулизме продолжается 12—24 ч, иногда меньше или удлиняется до 10 сут. У больных отмечаются общая интоксикация, изменения со стороны органов зрения (расстройство аккомодации, двоение в глазах, в тяжелых случаях паралич черепных нервов, иннервирующих мышцы глаза), расстройство глотания и дыхательной функции.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитет не создается. Описаны случаи повторного ботулизма.

Лабораторная диагностика. Цель лабораторной диагностики при ботулизме — обнаружение ботулинического токсина или возбудителя ботулизма в материалах, взятых от больного (рвотные массы, кровь, промывные воды желудка и др.), в пищевых продуктах, явившихся причиной отравления, в случае необходимости в трупном материале. При обнаружении токсина обязательно определяют его тип и соответственно серовар возбудителя. Это необходимо для возможно быстрого введения больному специфической сыворотки. Определение наличия токсина в исследуемом материале и выделение возбудителя проводят одновременно.

Для обнаружения токсина фильтрат или экстракт исследуемого материала внутрибрюшинно или внутривенно вводят белым мышам в смеси с поливалентной диагностической антитоксической сывороткой. Другой группе животных вводят исследуемый материал без сыворотки (контроль). Если животные контрольной группы погибают, ставят развернутую реакцию нейтрализации для определения типа токсина.

Для обнаружения возбудителя материал засевают на жидкие питательные среды в несколько флаконов, часть флаконов после посева прогревают для уничтожения посторонней микрофлоры. Через 48 ч выросшую культуру микроскопируют, а культуральную жидкость исследуют в реакции нейтрализации.

Профилактика и лечение. Профилактика ботулизма в основном связана с предупреждением возможности загрязнения пищевых продуктов возбудителями ботулизма, что достигается соблюдением правильной технологии обработки продуктов. В связи с тем что в СССР заболеваемость ботулизмом очень низкая, специфической профилактики населения не проводится.

В качестве специфического лечения используют противоботулинические сыворотки. До установления типа токсина, который явился причиной заболевания, в ранние сроки болезни вводят поливалентную противоботулиническую сыворотку против токсинов сероваров А, В, С и Е: по 10 000 МЕ сыворотки сероваров А, С и Е и

5000 МЕ сыворотки серовара В. Возможны повторные введения сыворотки, дозы определяют на основании клинического эффекта. Профилактическая доза сыворотки 1000—2000 МЕ каждого серовара. С профилактической целью сыворотку вводят лицам, употреблявшим в пищу зараженные продукты, но еще не заболевшим.

Возбудитель столбняка

Столбняк — острое инфекционное заболевание, сопровождающееся тоническими и клоническими сокращениями мышц. Возбудителем является Clostridium tetani, открытый Н. Д. Монастырским в 1883 г. и в 1884 г. А. Николайером. Чистая культура получена С. Китазато в 1889 г.

Морфология и физиология. Клостридии столбняка имеют форму палочек длиной 2,4—5 мкм и шириной 0,5—1,1 мкм. В препарате палочки располагаются поодиночке, небольшими группами или в виде коротких цепочек. Палочки образуют споры, они круглой формы и располагаются терминально, по размеру превосходят поперечник клетки. Клостридии со спорами напоминают барабанные палочки (рис. 63). Клостридии столбняка обладают перитрихиально расположенными жгутиками, грамположительны, но в старых культурах могут быть грамотрицательными.

Возбудитель столбняка является строгим анаэробом, высокочувствительным к кислороду. На питательных средах растет медленно, на плотных средах на 2—4-й день роста появляются прозрачные или слегка сероватые колонии, с неровной зернистой поверхностью. Колонии шероховатые, с нитевидными отростками. В высоком столбике агара C. tetani образует отдельные колонии, похожие на пушинку с плотным центром (S-форма), на чечевицу (R-форма). Оптимальная температура роста 37°С, pH 6,8—7,4.

Возбудитель столбняка, как правило, не расщепляет углеводов, только отдельные штаммы расщепляют глюкозу. Все штаммы обладают слабыми протеолитическими свойствами, при выращивании на жидкой питательной среде с кусочками печени или сваренного вкрутую яичного белка не вызывают их расщепления. Все штаммы медленно свертывают молоко.

Токсинообразование. Наиболее характерная особенность возбудителя столбняка — его способность вырабатывать токсины, которые обусловливают специфику и особенности как патогенеза, так и клинической картины столбняка. C. tetani образует два типа токсинов: тетаноспазмин и тетанолизин. Тетаноспазмин является основным токсином возбудителя. Токсин представляет собой белок, непрочно связанной с телом бактериальной клетки, в культуральной среде появляется только в стационарной фазе роста в результате аутолиза клеток. Поражающее действие тетаноспазмина объясняют его прямым влиянием на процесс передачи нервных импульсов в головном и спинном мозге. Токсин обладает способностью соединяться с поверхностными структурами нервных клеток.

Тетанолизин является секретируемым белком, антигенно он сходен с О-стрептолизином и θ-токсином C. perfringens. При внутривенном введении очищенного препарата тетанолизина мышам он оказывает

летальное действие: животные погибают от лизиса эритроцитов в сосудистом русле.

К столбнячному токсину высокочувствительны мыши и морские свинки.

Экология и резистентность. Возбудитель столбняка широко распространен в природе. Он обнаруживается в кишечнике животных и человека. Из кишечника споры возбудителя попадают в почву, где могут длительно сохраняться. В некоторых почвах возбудитель может размножаться. В количественном отношении содержание спор столбнячной палочки неодинаково в различных территориальных зонах, чем объясняется разница в частоте возникновения заболеваний. В естественных условиях столбняк наблюдается у лошадей, крупного рогатого скота и др. Количество заболеваний столбняком больше в южных районах с развитым сельским хозяйством и животноводством. Распространенность столбняка среди различных профессиональных групп населения различная, наиболее высокая наблюдается среди работников сельского хозяйства.

Вегетативная форма C. tetani малоустойчива к воздействию факторов окружающей среды, споры обладают значительной резистентностью. При кипячении споры погибают через 40—50 мин. В сухом состоянии при нагревании до 115°С споры погибают только через 20 мин. Они достаточно устойчивы к дезинфицирующим факторам: 5% раствор карболовой кислоты вызывает гибель спор только через 10—12 ч. В условиях отсутствия солнечного света споры могут длительное время сохраняться в почве и на различных предметах.

Патогенез. Возникновение заболевания связано с попаданием спор возбудителя в рану. При наличии анаэробных условий в ране споры прорастают и вырабатывают токсин. Токсин из раны гематогенным путем разносится по организму. Инкубационный период при столбняке обычно 5—14 дней, после чего появляются клинические признаки болезни. У человека заболевание протекает, как правило, в виде общего столбняка, симптомы развиваются в таких случаях по нисходящему типу. Первые симптомы — тоническое напряжение жевательных мышц (тризм) и появление сардонической улыбки. Затем возникают тоническое напряжение мышц затылка и опистотонус. Больные принимают характерное положение в постели: с запрокинутой головой и приподнятой поясничной областью. Позже появляется напряжение мышц живота и мышц конечностей. На фоне тонического напряжения мышц появляются общие, так называемые клонические, судороги.

Отмечены случаи столбняка, возникшего после родов, у новорожденных и после операций.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитета не создается, возможны повторные случаи болезни.

Лабораторная диагностика. Обычно проводится с целью подтверждения клинического диагноза болезни. В основном исследование на наличие возбудителя столбняка и его спор осуществляют для проверки стерильности перевязочного материала и различных препаратов, предназначенных для парентерального введения, а также для определения распространенности спор возбудителя в объектах окружающей среды.

Материалом для исследования при лабораторной диагно столбняка является содержимое раны или инородные тела, попав нее. Исследуемый материал предварительно растирают со стерил кварцевым песком в ступке, затем к нему добавляют изотони раствор натрия хлорида, часть материала используют для посе другую часть фильтруют. Фильтрат вводят внутримышечно мыш бедро задней лапки: одной группе животных с противостолбня сывороткой, другой — без сыворотки (контроль). Одновремен постановкой реакции нейтрализации производят посев исследуе материала в два флакона с жидкой питательной средой. Затем од флакон прогревают для освобождения от посторонней аспороге микрофлоры. Выросшую культуру микроскопируют, культураль жидкость изучают на наличие токсина в реакции нейтрализации.

Профилактика. Специфическая профилактика проводится путе активной иммунизации столбнячным анатоксином, являющим компонентом коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКД ассоциированного дифтерийно-столбнячного анатоксина (АДС) и хим ческой сорбированной тифозно-паратифозно-столбнячной вакцин Прививки вакциной АКДС проводят всем детям в возрасте от 5–6 ме до 12 лет с последующей ревакцинацией. Вакцинации подлежат так военнослужащие и некоторые категории работников, например р ботники сельского хозяйства, строители и др., в территориальн зонах, в которых регистрируется обсеменение почвы возбудителе столбняка.

Бактероиды

Бактероиды объединены в род Bacteroides сем. Bacteroidaceae. Ро включает 22 вида, большинство представителей которых выделяется и организма человека. Бактероиды обнаруживаются в полости рта, в нижних отделах кишечного тракта здоровых людей, женских половы органах. Многие бактероиды при соответствующих условиях способны вызывать воспалительные процессы полости рта, дыхательных путей, мочеполового тракта, а также аппендицит, перитонит, эндокардит, ректальные абсцессы, сепсис, раневую инфекцию и др. Наиболее часто возбудителями воспалительных процессов являются Bacteroides fragilis и Bacteroides melaninogenicus, причем B. fragilis чаще вызывает воспалительные процессы, чем все другие грамотрицательные неспорообразующие анаэробные бактерии. Этот вид бактероидов имеет несколько подвидов, наиболее часто в клиническом материале обнаруживается B. fragilis подвид fragilis.

B. melaninogenicus имеет три подвида — melaninogenicus, intermedius, asaccharalyticus. Все три подвида выделяются из клинического материала.

Бактероиды морфологически представляют собой плеоморфные, неодинаковые по размеру палочки, часто располагающиеся парами или короткими цепочками. B. fragilis и B. melaninogenicus жгутиков не имеют, спор не образуют; среди других видов имеются подвижные бактероиды с перитрихиально расположенными жгутиками. Некоторые штаммы B. fragilis обладают капсульным полисахаридным слоем. Грамотрицательны, но многие штаммы, что вообще нехарактерно для

грамотрицательных бактерий, чувствительны к бензилпенициллину. Как и все грамотрицательные бактерии, бактероиды обладают наружной мембраной.

Бактероиды хемоорганотрофы, облигатные анаэробы, растущие только при определенных значениях окислительно-восстановительного потенциала питательной среды. Многие виды на окисленных средах не растут. Для создания условий роста в среду вносят восстанавливающие вещества (глюкоза, цистеин и др.). Лучше бактероиды растут на питательных средах, содержащих кровь: их рост стимулируется присутствием в среде гемина. Рост некоторых видов бактероидов, в частности B. fragilis, стимулируется желчью (20%). Бактероиды культивируют также в пептонном бульоне с добавлением дрожжевого экстракта и глюкозы. Растут бактероиды медленно, посевы инкубируют не менее 5—7 дней в случаях, если рост не появляется раньше. На кровяном агаре B. fragilis образует небольшие (1—3 мм) выпуклые непигментированные колонии. B. melaninogenicus в этих же условиях образует небольшие (0,5—2 мм) пигментированные колонии черного или темно-коричневого цвета. У B. asaccharalyticus наблюдаются зеленовато-черные колонии. Образующийся пигмент является производным гемина и появляется в основном на средах, содержащих гемолизированную кровь. Оптимальная температура роста для большинства видов бактероидов 37°С, pH около 7,0.

Бактероиды способны сбраживать многие углеводы (за исключением B. asaccharalyticus и др.), конечными продуктами брожения являются кислоты, различные у разных видов. Определение конечных продуктов брожения при росте на бульоне с пептоном, дрожжевым экстрактом и глюкозой является одним из дифференцирующих признаков при идентификации выделенных культур. Виды бактероидов, не сбраживающие углеводов, сбраживают пептон с образованием различных кислот, также характерных для каждого вида.

В антигенном отношении бактероиды неоднородны; у B. fragilis 21 серогруппа, у B. melaninogenicus — 4. Эти данные были получены недавно и, по-видимому, будут уточнены.

Потенциальными факторами вирулентности бактероидов являются липополисахарид и белки наружной мембраны, а у B. fragilis, кроме того, их способность образовывать нейраминидазу, фибринолизин и дезоксирибонуклеазу. Липополисахарид клеточной стенки изучен у B. fragilis. По химическому строению он отличается от ЛПС других грамотрицательных бактерий отсутствием КДО и гептоз в полисахаридной части и миристиновой кислоты в липидной части. ЛПС B. fragilis не обладает свойствами эндотоксина. Одним из факторов вирулентности B. fragilis является способность образовывать капсулу. В эксперименте на лабораторных животных (крысы Wistar) установлено, что существенное значение в возникновении абсцессов, вызываемых B. fragilis, имеет наличие у клеток капсульного слоя.

При септицемии, воспалительных процессах женских половых органов и при раневой инфекции, вызванных B. fragilis, у больных появляются антитела в титрах, превышающих титры у здоровых людей. Антитела выявляются в реакциях агглютинации, непрямой гемагглютинации, преципитации в геле и др. После перенесенной септицемии антитела сохраняются в течение нескольких месяцев.

В лабораторной диагностике материалом для исследования являются кровь, гной, мокрота и др. в зависимости от клинической формы болезни. Полученный материал засевают на свежеприготовленные питательные среды, содержащие кровь. Посевы выращивают в анаэробных условиях в анаэростатах при температуре 37°С. При септицемии в посеве крови бактероиды вырастают в большинстве случаев в чистой культуре; при высеве гноя, мокроты отмечается рост бактероидов в ассоциации с другими бактериями.

Выделенную чистую культуру бактероидов идентифицируют по комплексу биологических свойств, а также изучают чувствительность к антибиотикам. Большинство бактероидов чувствительны к хлорамфениколу (левомицетину), многие штаммы чувствительны к пенициллину, карбенициллину, хлорамфениколу и др.

Фузобактерии

Фузобактерии (fusus – веретено), составляющие род Fusobacterium сем. Bacteroidaceae, так же как бактероиды, могут вызывать воспалительные процессы, часто сопровождающиеся некрозом. Встречаются при гнойных или гангренозных инфекциях и при инфаркте органов.

Род Fusobacterium включает 16 видов, большинство представителей которых обнаруживается в организме здорового человека. Фузобактерии выделяются из полости рта, фекалий, некоторые виды – из женских половых органов. Грамотрицательны.

Давно известны фузобактерии вида Fusobacterium necrogorum, вызывающие некротические поражения слизистой оболочки глотки, иногда женских половых путей и кожи, а также генерализованные формы. По мере накопления фактического материала, оказалось, что многие виды фузобактерий способны вызывать воспалительные процессы верхних дыхательных путей, плевральной полости, урогенитального тракта, а также аппендицит, перитонит, септицемию и др.

Фузобактерии являются облигатными анаэробами. В анаэробных условиях они хорошо растут на кровяных средах, в пептонном бульоне с дрожжевым экстрактом и глюкозой и на других средах. Оптимальная температура роста 37°С, оптимальное значение pH питательной среды около 7,0.

Фузобактерии хемоорганотрофы, одни из них обладают сахаролитической активностью, другие не способны ферментировать углеводы. Несахаролитичные фузобактерии ферментируют пептоны. При сбраживании углеводов и пептонов выделяются органические кислоты и спирты. Основные продукты, образующиеся при сбраживании, различны у разных видов фузобактерий и могут быть использованы при идентификации выделенных культур. Большинство фузобактерий не разжижают желатина, не восстанавливают нитратов. Фузобактерии различаются по способности образовывать индол, основным конечным продуктам сбраживания сахаров или пептона, подвижности и по ряду других признаков.

Пропионибактерии

Пропионибактерии (род Propionibacterium сем. Propionibacteriaceae), ранее относимые к анаэробным коринебактериям, обнаруживаются на коже и в фекалиях здоровых людей, но при определенных условиях могут вызвать воспалительные процессы (абсцессы мягких тканей, мозга, подчелюстные абсцессы, раневую инфекцию, иногда септицемию и др.). Из клинического материала выделяются либо в чистой культуре, либо в ассоциации с другими бактериями. Наиболее часто из всех видов пропионибактерий удается выделить P. acnes и P. avidum.

Пропионибактерии имеют вид полиморфных палочек, у некоторых из них есть колбовидные вздутия по концам клеток. Во многих отношениях морфологически они сходны с коринебактериями. В культурах встречаются неодинакового размера клетки, они могут быть расположены в виде латинских букв V и Y, коротких цепочек или группами. Грамположительны, спор не образуют, жгутиков не имеют.

Хемоорганотрофы, сбраживают углеводы и пептоны, в конечных продуктах их расщепления у всех видов имеется пропионовая кислота.

P. acnes и P. avidum разжижают желатин, створаживают молоко. Бактерии вида P. acnes образуют индол, восстанавливают нитраты.

Они являются анаэробами, некоторые штаммы, в том числе штаммы видов P. acnes и P. avidum, могут быть толерантны к кислороду воздуха, однако большинство штаммов лучше растет в анаэробных условиях. Могут образовывать каталазу.

Культивируют пропионибактерии на кровяном агаре или других средах. При росте в высоком столбике агара образуются характерные колонии, по форме напоминающие чечевицу.

Вид P. acnes в антигенном отношении неоднороден и разделяется на несколько серогрупп. В крови здоровых людей могут быть обнаружены антитела к этому виду пропионибактерий.

Эубактерии

Эубактерии (род Eubacterium сем. Propionibacteriaceae) имеют около 30 видов. Некоторые виды эубактерий обнаруживаются в открытых полостях здорового человека и выделяются из фекалий. При определенных условиях могут вызывать образование абсцессов мозга, прямой кишки; иногда выделяются из крови при септицемии.

Эубактерии — грамположительные, не образующие спор палочковидные бактерии, большинство из них не обладают жгутиками.

Эубактерии являются облигатными анаэробами, культивируются на питательных средах, содержащих кровь, а также на средах с пептоном, дрожжевым экстрактом и глюкозой и на других средах.

Это хемоорганотрофы, расщепляющие углеводы и пептоны. Среди эубактерий имеются представители, не расщепляющие углеводов. Конечными продуктами сбраживания глюкозы или пептона являются различные органические кислоты, за исключением пропионовой и молочной кислот.

Пептококки и пептострептококки

Пептококки и пептострептококки относятся к сем. Peptococcaceae. Пептококки составляют род. Peptococcus, пептострептококки — Peptostreptococcus. Раньше их относили соответственно к анаэробным стафилококкам и стрептококкам.

Род Peptococcus

Род Peptococcus включает 6 видов, представители которых обнаруживаются в ротовой полости, полости носа, носоглотке, женских половых органах, моче, иногда на коже и в кишечнике здоровых людей. Пептококки выделяются также при различных воспалительных процессах: аппендиците, 'цистите, плеврите, послеродовой септицемии, тонзиллите и др. В связи с тем что пептококки выделяются в основном в ассоциации с другими бактериями, некоторые исследователи полагают, что патогенность пептококков для человека окончательно не доказана. Однако в последние годы были описаны случаи воспалительных процессов, при которых пептококки обнаруживались в чистой культуре.

Пептококки являются сферическими микроорганизмами, диаметр их клеток 0,5—1 мкм, иногда больше, величина клеток неодинакова у разных видов. Клетки в препаратах располагаются поодиночке, парами, тетрадами или в виде скоплений, не имеющих определенной формы, иногда образуются короткие цепочки. Грамположительны, жгутиков не имеют, спор не образуют.

Пептококки по типу дыхания относятся к анаэробам. Культивируют пептококки на средах, содержащих кровь, или на пептонно-дрожжевом агаре и в пептонно-дрожжевом бульоне, выращивают посевы в анаэробных условиях. Оптимальная температура роста 37°С, pH 7,0—8,0. На пептонно-дрожжевом агаре пептококки образуют небольшие гладкие выпуклые колонии серовато-белого цвета. В высоком столбике агара растут в виде небольших прозрачных колоний.

Хемоорганотрофы, сахаролитическая активность в зависимости от вида пептококков либо слабая, либо отсутствует. Сбраживают пептоны, аминокислоты, пурины, пиримидины. Конечными продуктами расщепления являются различные органические кислоты, большинство видов пептококков образует газ (CO_2, H_2 и аммиак).

За исключением одного вида (P. activus), пептококки не разжижают желатина, образуют индол и сероводород.

Антигенное строение у пептококков не изучено. Образование антител у больных,

из организма которых выделялись пептококки, показано на очень небольшом материале. Изучение иммунного ответа при инфекциях, вызванных пептококками, требует дальнейшей разработки.

Материалом для исследования при лабораторной диагностике в большинстве случаев является гной, но можно использовать и другой материал в зависимости от клинической формы болезни. Для получения культуры пептококков исследуемый материал надо засевать сразу на соответствующие питательные среды. Идентификацию выделенной культуры проводят путем изучения комплекса биологических свойств.

Пептококки чувствительны к пенициллину, карбенициллину, хлорамфениколу (левомицетину) и некоторым другим антибиотикам.

Род Peptostreptococcus

Род Peptostreptococcus включает 5 видов. Большинство представителей этих видов обнаруживается в организме здоровых людей (в дыхательных путях, кишечнике, в ротовой полости, женских половых органах), при определенных условиях могут вызывать воспалительные процессы. Пептострептококки могут быть причиной абсцессов мозга, аппендицита, плеврита, сепсиса и др.

Пептострептококки — грамположительные, сферические, иногда овальные микроорганизмы, размеры клеток от 0,3—0,5 до 0,7—1 мкм в диаметре. В препарате располагаются парами и в виде коротких или длинных цепочек. Спор не образуют, жгутиков не имеют.

Хемоорганотрофы; за исключением одного вида, пептострептококки сбраживают углеводы с образованием большого количества кислых продуктов и газа. В отличие от стрептококков при сбраживании глюкозы молочную кислоту большинство видов не образует.

Пептострептококки не восстанавливают нитратов, как правило, не разжижают желатина и не образуют индола. Для своего роста пептострептококки требуют сложных питательных сред, их культивируют на кровяном агаре с дефибринированной кровью кролика, барана или лошади и в пептонно-дрожжевом бульоне. Пептострептококки анаэробы. Оптимальная температура роста 35—37°С, pH питательных сред 7,0—7,5.

Антигенное строение пептострептококков изучено мало, некоторые из них имеют общие антигены со стрептококками серогрупп А, В и С.

Материалом для исследования при лабораторной диагностике являются гной, кровь при сепсисе, кусочки пораженной ткани и др. Взятый клинический материал должен быть высеян на питательные среды не позже чем через 1—2 ч. Выросшую культуру идентифицируют на основании изучения комплекса биологических свойств; у культуры изучается чувствительность к антибиотикам. Большинство пептострептококков чувствительны к пенициллину, карбенициллину, левомицетину и другим антибиотикам.

Возбудитель дифтерии

Дифтерия — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся воспалительным процессом в зеве, гортани, трахее и, реже, в других органах с образованием фибринозных налетов (diphthera — пленка) и интоксикации. Возбудителем является Corynebacterium diphtheriae, относящаяся к роду Corynebacterium. Открыт и выделен Е. Клебсом и Ф. Леффлером в 1883—1884 гг.

Морфология и физиология. Коринебактерии дифтерии морфологически представляют собой полиморфные прямые или слегка изогнутые палочки длиной 1—8 мкм и шириной 0,3—0,8 мкм. Спор не образуют, капсул и жгутиков не имеют. Грамположительны. Клетки в препарате часто расположены под углом друг к другу.

Характерной особенностью возбудителя дифтерии является наличие в культуре неоднотипных по морфологии клеток. Наряду с длинными изогнутыми палочками можно обнаружить короткие, толстые, с колбовидными булавовидными вздутиями на концах (coryne — булава). Палочки часто содержат зерна волютина, окрашивающиеся

метахроматически по отношению к цитоплазме. Зерна волютина наиболее часто выявляются при окраске методом Нейссера (рис. 64, а).

Коринебактерии дифтерии хорошо развиваются при свободном доступе кислорода на питательных средах, содержащих кровь или сыворотку. В конце XIX века Э. Ру для культивирования предложил использовать свернутую лошадиную сыворотку, Ф. Леффлер перед свертыванием сыворотки рекомендовал добавлять в нее 25% бульона, содержащего 1% глюкозы. Среды Ру и Леффлера применяются в настоящее время. На сывороточных или кровяных плотных средах через 12—24 ч вырастают суховатые колонии, иногда крошащиеся от прикосновения петлей. Для культивирования коринебактерий дифтерии используются среды с добавлением калия теллурита. На теллуритовых средах дифтерийные палочки образуют темно-серые или черные колонии вследствие восстановления теллурита до металлического теллура.

Возбудитель дифтерии — факультативный анаэроб. Расщепляет с образованием кислоты глюкозу и мальтозу, некоторые варианты — крахмал, гликоген и декстрин.

На основании комплекса культурально-биохимических свойств вид Corynebacterium diphtheriae разделяется на три биовара: gravis, mitis и intermedius. Бактерии биовара gravis на кровяном теллуритовом агаре образуют колонии с уплощенным центром и радиальной исчерченностью, серовато-черного цвета (см. рис. 64, б и в). На бульоне растут в виде крошащейся пленки. Большинство штаммов этого биовара расщепляет с образованием кислоты крахмал, гликоген и декстрин.

Бактерии биовара mitis на кровяном теллуритовом агаре образуют выпуклые черные колонии с ровными краями. На бульоне растут в виде равномерной взвеси. Большинство штаммов не ферментирует крахмала, гликогена и декстрина. Колонии биовара intermedius мельче, чем колонии типа mitis, черные, выпуклые, с блестящей поверхностью.

Все три биовара дифтерийных бактерий не расщепляют мочевины, восстанавливают нитраты в нитриты, обладают каталазой, расщепляют цистин с образованием H_2S.

Антигены. У возбудителя дифтерии обнаружены термостабильные и термолабильные вариантоспецифические антигены. В составе клеток выявлен белковый защитный соматический антиген.

Токсинообразование. Коринебактерии дифтерии образуют несколько токсинов.

Дифтерийный гистотоксин является первым из открытых у микроорганизмов экзотоксинов. Гистотоксин относится к секретируемым токсинам. Химически он представляет собой термолабильный белок, прогревание токсина при 60°С в течение 30 мин полностью его разрушает. Молекула токсина состоит из двух компонентов — А и В с молекулярной массой соответственно 24 000 и 39 000.

Токсин фиксируется на клетках слизистой оболочки особым участком компонента В. При связывании с рецептором клетки, химическая природа которого еще достоверно неизвестна, происходит разъединение компонентов токсина, после чего компонент А пенетрирует внутрь клетки. Механизм действия фрагмента А сводится к инактивации фактора элонгации (трансферазы II), ответственного за удлинение (элонгация) полипептидной цепи на рибосомах. Инактивация

фактора элонгации приводит в конечном итоге к остановке удлинения полипептидной цепи.

Гистотоксин — основной токсин коринебактерий дифтерии, определяющий их патогенность. Гистотоксин образуют только клетки, лизогенные по определенным фагам, несущие в составе своего генома ген синтеза токсина (tox^+-ген). Нелизогенные клетки гистотоксина не образуют.

К гистотоксину чувствительны многие животные: кролики, суслики и др. Считается, что наиболее чувствительны к нему морские свинки. В очищенном гистотоксине на 1 мг белка приходится до 100 000 Dlm для морских свинок массой 250 г.

Различают также дермонекротоксин, являющийся секретирующим белком, и гемолизин, который образуют только отдельные серовары.

Кроме токсинов, в комплекс патогенных свойств возбудителя дифтерии входит его способность синтезировать нейраминидазу, гиалуронидазу и поверхностный токсический гликолипид.

Экология и распространение. Возбудитель дифтерии локализуется в основном в носоглотке человека. Источником инфекции является больной или носитель. Носительство дифтерийных бактерий, несмотря на уже сравнительно длительный срок проведения плановых прививок, достаточно распространено. Следовательно, наличие антитоксического иммунитета не обеспечивает условий, при которых носительство было бы невозможно.

Возбудитель дифтерии выделяется из организма больного или носителя со слизью носоглотки. Основной механизм передачи — воздушно-капельный. Болезнь возникает лишь в том случае, если у инфицированного человека отсутствует антитоксический иммунитет.

В связи с проведением плановой вакцинации и ревакцинации детей в настоящее время возрастной состав больных изменился: возрос удельный вес заболеваний среди подростков и отмечаются случаи заболевания взрослых.

Резистентность. Коринебактерии дифтерии достаточно резистентны к факторам окружающей среды. Они могут длительное время сохраняться на предметах (игрушки, посуда больного и т. п.). В пыли сохраняются до 5 мес. Чувствительны к дезинфицирующим средствам: 5% раствор карболовой кислоты вызывает их гибель в течение минуты; ко многим антибиотикам (пенициллин, тетрациклин, эритромицин).

Патогенез. При инфицировании человека возбудитель размножается на месте внедрения (нос, зев, трахея, реже половые органы — у девочек, конъюнктива). Редкие в прошлом формы дифтерии кожи и ран, по данным клиницистов, в настоящее время не встречаются. На месте внедрения возбудителя развивается фибринозный воспалительный процесс с некрозом эпителия слизистой оболочки или повреждений кожи, а также наблюдается расширение кровеносных сосудов. При развитии процесса на слизистой оболочке, выстланной одноклеточным цилиндрическим эпителием, например в дыхательных путях, некрозу подвергается лишь эпителиальный слой. Образующаяся пленка непрочно связана с подлежащей тканью. При развитии процесса на слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием (полость зева, глотки), возникает дифтерическое воспаление, при котором фибринозная пленка плотно связана с подлежащей тканью. Размножающиеся

коринебактерии дифтерии выделяют гистотоксин, который играет ведущую роль в развитии клинических проявлений дифтерии. Токсин оказывает не только местное действие. Развивается дифтерийная интоксикация с поражением нервной, сердечно-сосудистой систем, надпочечников и почек.

Иммунитет. Невосприимчивость к дифтерии определяется антитоксическим иммунитетом. Однако при заболевании развивается не только антитоксический иммунитет. В крови больного появляются и антибактериальные антитела, в связи с чем нельзя отрицать их значение в создании общего антиинфекционного иммунитета.

О наличии или отсутствии антитоксического иммунитета можно судить по реакции Шика. Для этого $^1/_{40}$ Dlm токсина для морской свинки (в объеме 0,2 мл) вводят детям в предплечье внутрикожно. При отсутствии антитоксина в крови на месте введения токсина через 24—48 ч появляется краснота и припухлость диаметром до 2 см. Это так называемая положительная реакция Шика. При наличии в крови антитоксина реакция Шика будет отрицательной.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат слизь из зева, носа или отделяемое из половых органов, конъюнктивы глаза, ран. Материал засевают на соответствующие питательные среды (среда Клауберга II, содержащая, помимо питательного агара, 10—15% гемолизированной крови и 0,03—0,04% калия теллурита; варианты этой среды; среда Бучина, в состав которой входит 0,03% цистина, 0,002% хинозола и 3% NaCl, 5% крови и др.). Выросшую культуру идентифицируют по комплексу биологических свойств. Токсигенность выделенных культур изучают либо подкожным или внутрикожным заражением морских свинок, либо методом преципитации в агаре, методика постановки которого приводится в руководствах к практическим занятиям. Токсигенность культур можно изучать методом заражения куриных эмбрионов или чувствительных культур клеток. В связи с тем что на коже и слизистых оболочках человека встречаются другие представители рода Corynebacterium, при идентификации выделенной культуры необходимо дифференцировать возбудителя дифтерии от этих микроорганизмов, а иногда и от возбудителя листериоза, вызываемого Listeria monocytogenes (табл. 26).

Профилактика. Решающим в профилактике дифтерии является специфическая профилактика, в основе которой лежит создание антитоксического иммунитета путем активной иммунизации детей. В СССР противодифтерийная вакцинация обязательна для всех детей. Вакцинация адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) проводится троекратно с интервалами в 30—40 дней. Первичная вакцинация производится детям в возрасте 5—6 мес. Первую ревакцинацию проводят тем же препаратом через $1^1/_2$ или 2 года, вторую — через 6 лет после первой. Третья ревакцинация проводится в возрасте 11 лет адсорбированным дифтерийно-столбнячным анатоксином (АДС).

Лечение. Лечение комплексное. С целью ликвидации интоксикации осуществляют специфическую серотерапию. Дифтерийная антитоксическая сыворотка является высокоэффективным средством, ее дозы и кратность введения определяются лечащим врачом в зависимости от

формы инфекции и ее тяжести. Средняя доза на курс лечения при локализованной форме дифтерии зева 10 000—40 000 МЕ, при гипертоксической форме — 250 000—350 000 МЕ.

Для санации носительства используют антибиотики (тетрациклин или эритромицин).

Таблица 26. **Дифференциальные признаки некоторых представителей рода Corynebacterium и Listeria monocytogenes**

Признак	C. diphtheriae	C. xerosis	C. pseudo-diphthericum	Listeria monocytogenes
Подвижность	—	—	—	+
Каталаза	+	+	+	+
Гемолиз	— (редко + биовар mitis)	—	—	+
Кислота при расщеплении:				
глюкозы	+	+	—	+
мальтозы	+	+	—	+
крахмала	gravis + mitis —	—	—	в
Реакция Фогеса — Проскауэра	—	—	—	+
Уреаза	—	—	+	—

Обозначения: + положительная реакция; — отрицательная реакция; в — вариабельная реакция.

Возбудитель листериоза

Листериоз — острая инфекционная болезнь, для которой характерны поражение заглоточных и других лимфатических узлов, мононуклеарная реакция белой крови; болезнь часто сопровождается септицемией. Возбудителем является Listeria monocytogenes — представитель рода Listeria неопределенного таксономического положения. Возбудитель болезни открыт Е. Мюрреем и сотр. в 1926 г. В. 1940 г. Ж. Пири предложил название Listeria monocytogenes, так как введение бактерий в организм подопытных животных вызывало моноцитоз в крови.

Морфология и физиология. Морфологически листерии представляют собой мелкие кокковидные палочки длиной 0,5—2 мкм и шириной 0,4—0,5 мкм. Палочки слегка изогнутой формы, с закругленными концами, в препарате часто располагаются под углом друг к другу или параллельно. Подвижны, имеют один или несколько (1—4) жгутиков. Спор и капсул не образуют. Грамположительны, в старых культурах могут быть грамотрицательны.

Листерии размножаются на простых питательных средах, но растут довольно слабо; хорошо растут на средах с добавлением сыворотки или крови. Селективной средой для выделения листерий является кровяной агар с добавлением трипофлавина (акрифлавина) и налидиксовой кислоты. Температурный оптимум роста 37°С, хотя могут расти и при низких температурах. Оптимальное значение pH среды 7,0—7,2.

На плотных средах листерии вырастают в виде мелких круглых, с ровным краем полупрозрачных колоний; после длительной инкубации

некоторые штаммы образуют желтоватый или красноватый пигмент. На кровяном агаре вокруг колоний наблюдается небольшая зона гемолиза.

Листерии обладают ферментативной активностью. Они ферментируют глюкозу, мальтозу, замедленно отдельные штаммы расщепляют крахмал (см. табл. 26), а также рамнозу, левулезу. Конечным продуктом ферментации углеводов в основном является молочная кислота. Образуют ацетоин, не восстанавливают нитраты в нитриты, не образуют индола, не разжижают желатина.

Антигены. Листерии обладают О- и Н-антигенами. Известны 7 сероваров. Наиболее часто встречаются серовары 1 и 4b.

Токсинообразование. Listeria monocytogenes образует α- и β-гемолизины и моноцитозстимулирующий фактор.

α-Гемолизин обнаружен у штаммов, выделенных от овец. Он термостабилен, секретируется в культуральную среду, обладает гемолитической активностью по отношению к эритроцитам человека и лошади. У α-гемолизина обнаружена лецитиназная активность.

β-Гемолизин (листериолизин) является секретируемым, чувствительным к действию кислорода термолабильным токсином. Его активность исчезает при температуре 56°С в течение 30 мин. Листериолизин разрушает эритроциты человека группы В, морской свинки, кролика и др. Листериолизин имеет антигенное родство с О-стрептолизином стрептококка.

Моноцитозстимулирующий фактор связан с клеткой, извлекается из нее только после разрушения бактерий. Предполагают, что этот фактор относится к термостабильным протеидам.

Экология возбудителя и распространение. Возбудитель листериоза обнаружен у многих видов грызунов (полевки обыкновенные, лемминги, серые крысы, домовые мыши, зайцы, лисицы, песцы, норки, белки и др.); у домашних животных (свиньи, коровы, овцы, лошади, собаки, кошки, птицы). У всех животных болезнь протекает доброкачественно, только у отдельных особей она может оказаться смертельной. Животные выделяют листерии с мочой, фекалиями, молоком, носовой слизью. У животных возбудитель в основном передается алиментарным путем, возможно также заражение трансмиссивным путем через укусы иксодовых и гамазовых клещей.

В связи с тем, что возбудитель листериоза обнаружен у многих видов животных, листериоз считается зоонозной инфекцией. В организм человека возбудитель попадает при употреблении воды и пищевых продуктов, загрязненных фекалиями животных, а также аэрогенным и контактным путями.

Специально проведенные исследования по изучению носительства возбудителя листериоза у человека показали, что возбудитель может быть выделен из организма человека. Листерии выделяли из влагалища, шейки матки, миндалин, зева, носа, мекония новорожденных. В этой связи полагают, что человек может заразиться не только от животных, но и от человека. Установлена возможность передачи листерий от матери новорожденному во время родов.

Резистентность. Листерии достаточно устойчивы к факторам

окружающей среды. В воде и почве при низких температурах они могут сохраняться длительное время. В зимнее время листерии длительно сохраняются в замороженных трупах грызунов, в соломе. В зараженном молоке могут размножаться при температуре 4—6°С. При кипячении быстро погибают. Дезинфицирующие вещества в обычных концентрациях действуют на них губительно.

Возбудитель листериоза чувствителен ко многим антибиотикам (тетрациклины, ампициллин, эритромицин, неомицин), менее чувствителен к бензилпенициллину и сульфаниламидным препаратам.

Патогенез. В организм человека листерии проникают через слизистые оболочки рта, зева, глаз, тонкой кишки и поврежденную кожу. Лимфогенно попадают в регионарные лимфатические узлы, кровь и диссеминируют в паренхиматозные органы, обусловливая возникновение различных клинических форм инфекции (ангинозно-септическая, глазожелезистая, нервная с явлениями менингита, менингоэнцефалита, энцефалита, тифоидная). При всех клинических формах, кроме нервной, исход благоприятный. При отсутствии лечения при нервной форме листериоза отмечается высокая летальность (50—75%). Высок процент (до 80%) мертворождения при листериозе беременных.

Иммунитет. Формируется в основном клеточный иммунитет, занимающий центральное место в сопротивляемости листериям. Как показано в эксперименте, Т-лимфоциты синтезируют медиаторы, повышающие метаболическую и фагоцитарную активность макрофагов, которые рассматриваются как основные эффекторные клетки при данном заболевании. В макрофагах листерии утрачивают способность к размножению. Аллергическая перестройка организма при листериозе тестируется кожными пробами.

В процессе болезни формирующиеся антитела относятся к IgM и IgG, большая часть антител относится к IgG. Образующиеся антитела выявляются в реакциях агглютинации, гемагглютинации и связывания комплемента.

Лабораторная диагностика. Основу лабораторной диагностики листериоза составляют бактериологический и серологические методы. Материалом для исследования в зависимости от формы инфекции служат слизь из зева, кровь, пунктат из лимфатического узла, гнойное отделяемое глаза, спинномозговая жидкость. Материал засевают на обычные питательные среды, например мясо-пептонные. Если материал, например слизь из зева, загрязнен посторонней микрофлорой, посев делают на среды с добавлением полимиксина, к которому листерии резистентны. При необходимости исследуемым материалом предварительно заражают лабораторных животных (белые мыши). Выросшую культуру идентифицируют по комплексу морфологических и физиологических свойств (см. табл. 26) и в реакции агглютинации со специфическими диагностическими сыворотками.

Со 2-й недели болезни в крови появляются антитела, которые определяют в реакциях агглютинации, пассивной гемагглютинации и связывания комплемента. Реакцию агглютинации рекомендуется ставить с сывороткой, из которой методом адсорбции удалены гетерологические антитела к стафилококку, энтерококку и возбудителю эризипелоида, так как с этими микроорганизмами возбудитель листериоза имеет общие антигенные компоненты.

Для подтверждения диагноза ставят внутрикожную аллергическую пробу со специфическим аллергеном.

Профилактика. Заключается в соблюдении личной гигиены при уходе за животными, организации мер по предотвращению заражения пищевых продуктов в хозяйствах, неблагополучных по листериозу, дератизации и т. п. Специфической профилактики не разработано.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов применяют антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин, ампициллин, эритромицин.

ПАТОГЕННЫЕ МИКОБАКТЕРИИ И АКТИНОМИЦЕТЫ

Микобактерии и актиномицеты входят в порядок Actinomycetales, объединяющий микроорганизмы, способные к образованию ветвящихся и мицелиальных клеток. Порядок Actinomycetales включает 8 семейств (сем. Actinomycetaceae, Mycobacteriaceae, Nocardiaceae, Streptomycetaceae, Micromonosporaceae, Dermatophilaceae и др.).

Патогенными для человека и животных являются некоторые виды сем. Mycobacteriaceae, вызывающие туберкулез и лепру, Actinomycetaceae, вызывающие актиномикоз, и Nocardiaceae, вызывающие нокардиоз. Некоторые виды сем. Streptomycetaceae способны вызывать мицетомы кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек человека, а отдельные микроорганизмы сем. Dermatophilaceae — поражение кожи человека. Бифидобактерии, составляющие род Bifidobacterium сем. Actinomycetaceae, являются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека. Некоторые виды рода Actinomyces этого же семейства часто выделяются из полости рта человека.

Большинство микроорганизмов порядка Actinomycetales являются свободноживущими и обитают в почве и воде. Многие виды сем. Streptomycetaceae и Micromonosporaceae служат продуцентами антибиотиков.

Микобактерии относятся к роду Mycobacterium сем. Mycobacteriaceae.

Морфологически микобактерии представляют собой прямые или слегка изогнутые палочки длиной 1—10 мкм и шириной 0,2—0,6 мкм. Иногда образуют ветвящиеся формы и короткие нити, в связи с чем и были названы микобактериями (mykes — гриб). Кислото- и щелочеустойчивы, грамположительны. Многие представители рода характеризуются медленным ростом на питательных средах. Все микобактерии разделяются на патогенные для человека и животных, условно-патогенные и сапрофитные. К патогенным микобактериям относят M. tuberculosis, M. bovis, M. leprae, M. africanum, M. paratuberculosis, M. microti, M. lepraemurium.

Условно-патогенные микобактерии, вызывающие микобактериозы, и сапрофиты отнесены Е. Раньоном к атипичным микобактериям и разделены на 4 группы по пигментообразованию, скорости роста, культуральным и биохимическим свойствам.

Группа I — фотохромогенные микобактерии, образующие пигмент на свету, растут медленно. Представитель этой группы M. kansasii может выделяться при легочных поражениях человека.

Группа II — скотохромогенные микобактерии, образующие желтый пигмент в темноте, красноватый или оранжевый на свету; растут медленно. M. scrofulaceum вызывают лимфаденит у детей.

Группа III — нехромогенные микобактерии, не образующие пигмента; растут

названный туберкулином. Этот препарат, или «старый» туберкулин Коха (Alt tuberculin Koch), представляет собой сгущенный до $^1/_{10}$ первоначального объема фильтрат культуральной жидкости старых (2—2 $^1/_2$ мес) пленочных культур микобактерий туберкулеза. Этот препарат, кроме активной фракции, освобождающейся из клеток при их аутолизе, содержал балластные вещества из культуральной жидкости (пептон, глицерин и др.). В 1937 г. Ф. Зейбертом был получен очищенный препарат, оказавшийся белком и названный «очищенный протеиновый дериват» (PPD). Сходный препарат был получен в СССР М. А. Линниковой.

При накожном или внутрикожном введении туберкулина Коха или его дериватов у инфицированных микобактериями туберкулеза людей или животных возникают специфические местные реакции в виде образования инфильтрата и покраснения (реакция Пирке и Манту). Туберкулин не оказывает местного токсического действия на кожу здорового организма. Однако при многократном введении экспериментальным животным проявляется его определенное токсическое действие, в частности он поражает нервную систему. У сенсибилизированных животных туберкулин вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

В патогенном действии на организм определенное значение имеют липиды микобактерий туберкулеза, в частности фосфатиды, жирные кислоты, воски и др. При внутривенном введении морским свинкам фосфатидов образуются специфические гранулемы в легких, печени, бронхопульмональных лимфатических узлах. В случае подкожного введения развивается местная клеточная реакция с образованием специфических эпителиоидноклеточных узелков. Воск D микобактерий туберкулеза, в составе которого имеется миколовая кислота, обладает способностью при введении в организм здоровых экспериментальных животных вызывать гранулематозные изменения на месте введения, в регионарных лимфатических узлах и легких. Токсическое действие оказывает гликолипид микобактерий, состоящий из сахара трегалозы и димиколата (так называемый корд-фактор). Корд-фактор высокотоксичен для мышей.

Экология и распространение. M. tuberculosis вызывает туберкулез у человека, человекообразных обезьян и у некоторых других животных. Из лабораторных животных к M. tuberculosis высокочувствительна морская свинка, менее чувствительны кролики. M. bovis вызывает туберкулез у крупного рогатого скота, свиней, некоторых хищных птиц, человека. Из лабораторных животных к M. bovis высокочувствительны кролики, менее чувствительны морские свинки.

M. africanum выделяется из мокроты больных туберкулезом людей в странах тропической Африки. На 3-м месяце после введения микобактерий этого вида в организм морских свинок у них развивается генерализованный процесс.

Наиболее часто заражение туберкулезом происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями, возможно заражение и алиментарным путем.

Резистентность. Для микобактерий туберкулеза характерна значительная резистентность к воздействию различных факторов. В высу-

шенной мокроте микобактерии сохраняют жизнеспособность до нескольких недель. Сохраняются на предметах, окружающих больного (белье, книги и т. п.). Довольно устойчивы к веществам, используемым для дезинфекции.

Возбудители туберкулеза чувствительны к ряду антибиотиков (стрептомицин, канамицин, рифампицин и др.) и химиотерапевтическим препаратам (гидразид изоникотиновой кислоты и его производные, пара-аминосалициловая кислота и др.).

Патогенез. Первичный очаг поражения туберкулезом в большинстве случаев возникает в легких, так как наиболее частые пути заражения — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Первичный очаг характеризуется наличием воспалительного процесса в легком с последующим поражением лимфатических путей и развитием лимфангоита и регионарного лимфаденита. Образуется так называемый первичный туберкулезный комплекс. При доброкачественном течении первичного туберкулезного комплекса возможно полное исчезновение воспалительного процесса, пораженный участок кальцинируется и рубцуется. Если резистентность организма снижена, может развиться прогрессирующий процесс в виде хронического первичного туберкулеза.

Вторичный туберкулез, т. е. заболевание лиц, перенесших первичный туберкулез, возникает как следствие повторного заражения или эндогенным путем.

Туберкулез характеризуется различными клиническими формами (туберкулез органов дыхания, туберкулезный менингит, туберкулез кишечника, органов мочеполовой системы, костей и суставов и др.).

Иммунитет. У человека к возбудителю туберкулеза в довольно значительной степени выражена естественная резистентность. Из большого количества людей, инфицирующихся микобактериями туберкулеза, прогрессирующим туберкулезом заболевают относительно немногие. В то же время отмечено существование предрасположенности к заболеванию туберкулезом. Имеются данные о значительно более высокой конкордантности заболеваемости туберкулезом у однояйцевых, чем у двуяйцевых близнецов, что указывает на роль генотипа в сопротивляемости к этой инфекции.

Ведущее значение в иммунитете при туберкулезе имеет клеточный иммунитет. Клеточный иммунитет к антигенам микобактерий, а также резистентность к инфекции, вызываемой вирулентными микобактериями туберкулеза, можно перенести с лимфоцитами периферической крови, лимфатических узлов или лимфой грудного протока. Обработка лимфоцитов антилимфоцитарной сывороткой ингибирует их способность к переносу клеточного иммунитета и повышенной сопротивляемости. Обработка экспериментальных животных этой же сывороткой также снижает сопротивляемость к туберкулезной инфекции. Показано также, что лимфоциты с напряженным противотуберкулезным иммунитетом синтезируют факторы, активирующие фагоцитоз.

При туберкулезной инфекции развивается гиперчувствительность замедленного типа, которая определяется в кожных туберкулиновых пробах, реакциях торможения миграции лейкоцитов и бласттрансформации лимфоцитов.

При туберкулезе появляются антитела, выявляемые в различных серологических реакциях. Эти антитела представлены иммуноглобулинами различных классов, их соотношение неодинаково в разные периоды болезни. Роль гуморального иммунитета при туберкулезе менее ясна, чем роль клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Для лабораторной диагностики туберкулеза используют бактериоскопический, бактериологический и биологический методы.

Материалом для исследования в зависимости от клинической формы заболевания являются мокрота, моча, спинномозговая жидкость, кусочки органов, взятые во время операции, и др. Вначале материал микроскопируют после окраски по методу Циля — Нильсена. Используют также люминесцентный метод. Результаты бактериоскопического анализа рассматривают как ориентировочные. Бактериоскопические методы не дают возможности дифференцировать возбудителей туберкулеза от других микобактерий. При микроскопии микобактерии туберкулеза могут быть и не обнаружены. Основной метод — бактериологический, так как он позволяет получить чистую культуру и идентифицировать ее. Материал предварительно обрабатывают кислотой или щелочью и после их удаления путем центрифугирования засевают на питательные среды. Микобактерии туберкулеза растут медленно, и поэтому разработаны ускоренные методы выращивания их в микрокультурах. Для этого исследуемый материал наносят на предметные стекла и после удаления посторонней микрофлоры стекла с исследуемым материалом помещают в жидкую питательную среду (кровяную или другие). Через несколько дней при микроскопии можно обнаружить рост микобактерий в виде микроколоний. По форме эти микроколонии напоминают жгуты или косы, в которых клетки за счет наличия корд-фактора тесно соединены друг с другом (рис. 66, см. на цветн. вкл.). Метод микрокультур не дает возможности изучать свойства культуры.

Выросшую на питательных средах культуру изучают по комплексу свойств (см. табл. 27). Это помогает установить вид полученной культуры микобактерий. У выделенных культур определяют чувствительность к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, применяемым для лечения.

При лабораторной диагностике туберкулеза используют и биологический метод — заражение морской свинки. Он применяется в основном для диагностики туберкулеза почек при исследовании мочи.

Из серологических реакций используют реакции связывания комплемента, непрямой гемагглютинации, преципитации в геле.

Внутрикожную туберкулиновую пробу (проба Манту) ставят для выявления инфицированных микобактериями туберкулеза лиц, при отборе для ревакцинации, с целью клинической дифференциации болезни, для оценки активности туберкулезного процесса.

Профилактика. Большое место занимают мероприятия по раннему выявлению больных туберкулезом, организация учета детей и подростков, контактирующих в семье с больными активным туберкулезом, и осуществление регулярного диспансерного наблюдения за ними, организация учета лиц любого возраста, находящихся в контакте с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза, и диспансерное

При туберкулезе появляются антитела, выявляемые в различных серологических реакциях. Эти антитела представлены иммуноглобулинами различных классов, их соотношение неодинаково в разные периоды болезни. Роль гуморального иммунитета при туберкулезе менее ясна, чем роль клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Для лабораторной диагностики туберкулеза используют бактериоскопический, бактериологический и биологический методы.

Материалом для исследования в зависимости от клинической формы заболевания являются мокрота, моча, спинномозговая жидкость, кусочки органов, взятые во время операции, и др. Вначале материал микроскопируют после окраски по методу Циля — Нильсена. Используют также люминесцентный метод. Результаты бактериоскопического анализа рассматривают как ориентировочные. Бактериоскопические методы не дают возможности дифференцировать возбудителей туберкулеза от других микобактерий. При микроскопии микобактерии туберкулеза могут быть и не обнаружены. Основной метод – бактериологический, так как он позволяет получить чистую культуру и идентифицировать ее. Материал предварительно обрабатывают кислотой или щелочью и после их удаления путем центрифугирования засевают на питательные среды. Микобактерии туберкулеза растут медленно, и поэтому разработаны ускоренные методы выращивания их в микрокультурах. Для этого исследуемый материал наносят на предметные стекла и после удаления посторонней микрофлоры стекла с исследуемым материалом помещают в жидкую питательную среду (кровяную или другие). Через несколько дней при микроскопии можно обнаружить рост микобактерий в виде микроколоний. По форме эти микроколонии напоминают жгуты или косы, в которых клетки за счет наличия кордфактора тесно соединены друг с другом (рис. 66, см. на цветн. вкл.). Метод микрокультур не дает возможности изучать свойства культуры.

Выросшую на питательных средах культуру изучают по комплексу свойств (см. табл. 27). Это помогает установить вид полученной культуры микобактерий. У выделенных культур определяют чувствительность к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, применяемым для лечения.

При лабораторной диагностике туберкулеза используют и биологический метод — заражение морской свинки. Он применяется в основном для диагностики туберкулеза почек при исследовании мочи.

Из серологических реакций используют реакции связывания комплемента, непрямой гемагглютинации, преципитации в геле.

Внутрикожную туберкулиновую пробу (проба Манту) ставят для выявления инфицированных микобактериями туберкулеза лиц, при отборе для ревакцинации, с целью клинической дифференциации болезни, для оценки активности туберкулезного процесса.

Профилактика. Большое место занимают мероприятия по раннему выявлению больных туберкулезом, организация учета детей и подростков, контактирующих в семье с больными активным туберкулезом, и осуществление регулярного диспансерного наблюдения за ними, организация учета лиц любого возраста, находящихся в контакте с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза, и диспансерное

К стр. 163

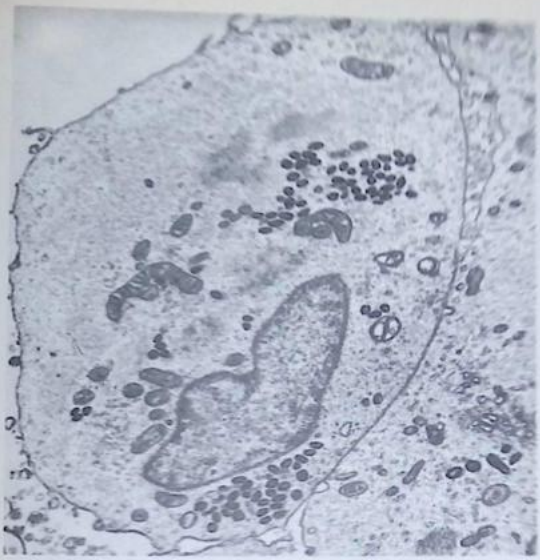


Рис. 38. Тельца Гварниери при натуральной оспе. Электронная микроскопия ультратонкого среза зараженных клеток культуры СОЦ. Ув. 12 000.

К стр. 163

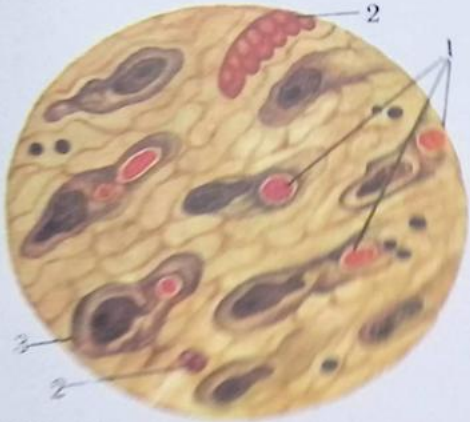


Рис. 39. Тельца Бабеша — Негри (снимок со [illegible])
1 — тельца Бабеша — Негри; 2 — [illegible]; 3 — [illegible]

К стр. 177

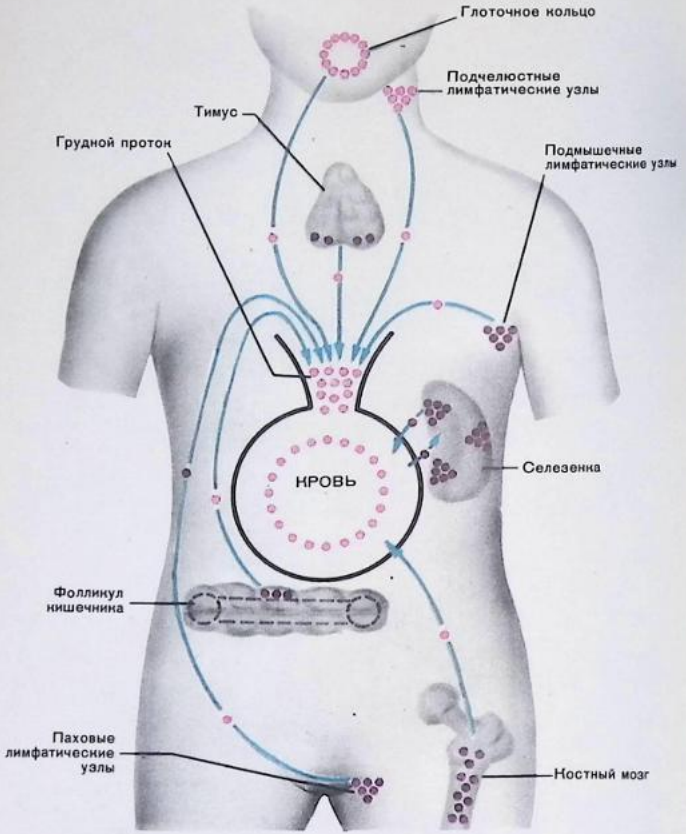


Рис. 40. Схема иммунной системы организма.
Синие кружки — лимфоидные клетки, стрелками показана рециркуляция лимфоцитов.

К стр. 348

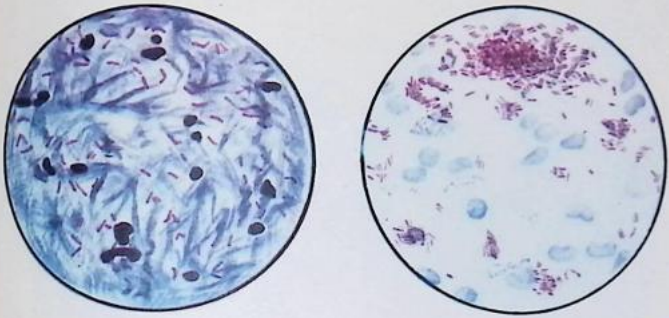


Рис. 65. Микобактерии туберкулеза в мокроте. Окраска по Цилю – Нильсену.

К стр. 352



Рис. 66. Микобактерии туберкулеза в микрокультуре.

К стр. 369

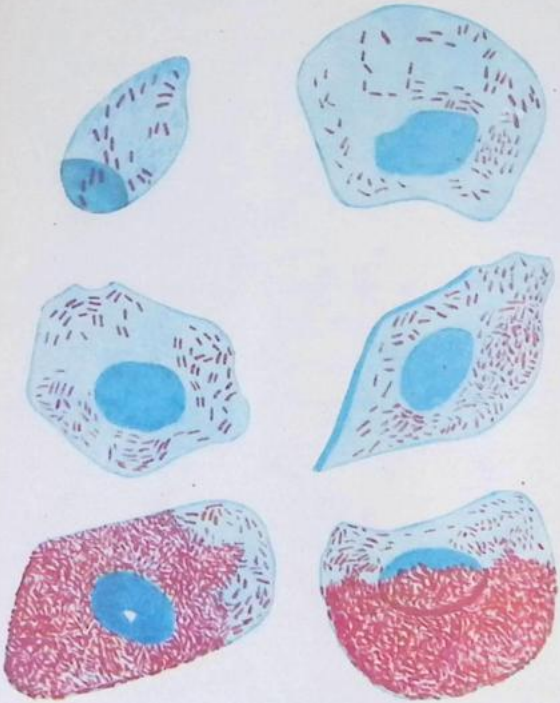


Рис. 72. Риккетсии группы сыпного тифа в клетках мезотелия влагалищной оболочки яичек. Окраска карболовым фуксином и метиленовым синим.

К стр. 434

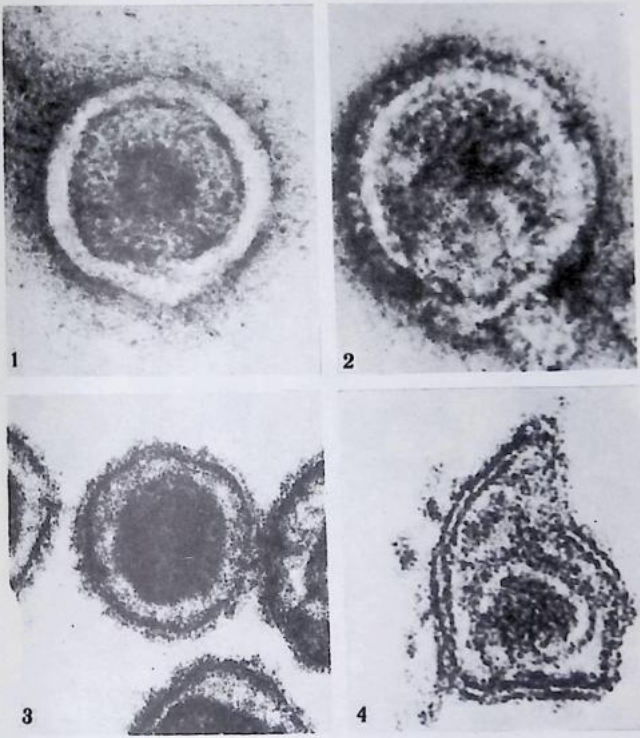


Рис. 85. Вирионы онкорнавирусов. Ув. 250 000.
1 — тип a; 2 — тип b; 3 — тип c; 4 — тип d.

К стр. 481

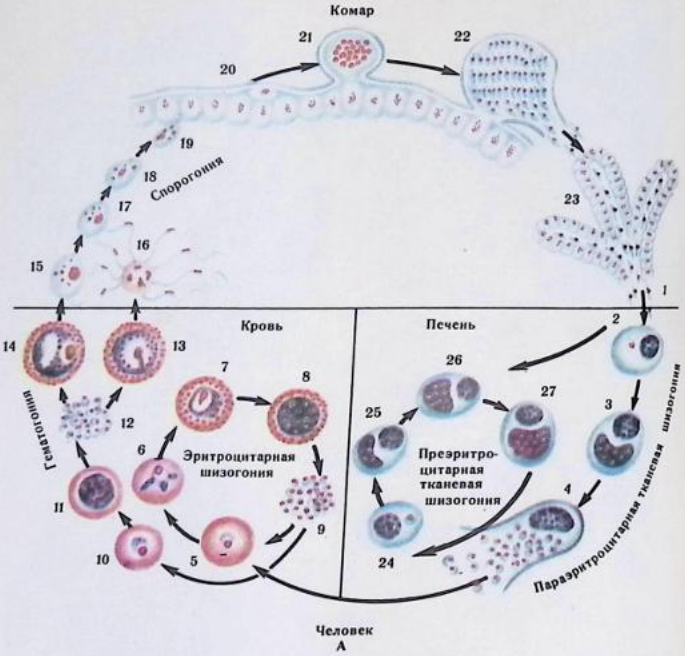


Рис. 95. Циклы развития малярийных паразитов.

А — жизненный цикл P. vivax, P. ovale: 1 — выход спорозоитов из протока слюнной железы комара и внедрение их в клетки печени; 2–4 — шизогония в клетках печени; 5–9 — шизогония в эритроцитах; 10–14 — гаметогония; 15 — женские гаметы; 16 — образование микрогамет; 17 — оплодотворение; 18 — зигота; 19 — ооокинета; 20, 21 — ооциста; 22 — разрыв зрелой ооцисты и выход спорозоитов; 23 — спорозоиты в слюнной железе комара; 24–27 — поздние тканевые стадии.

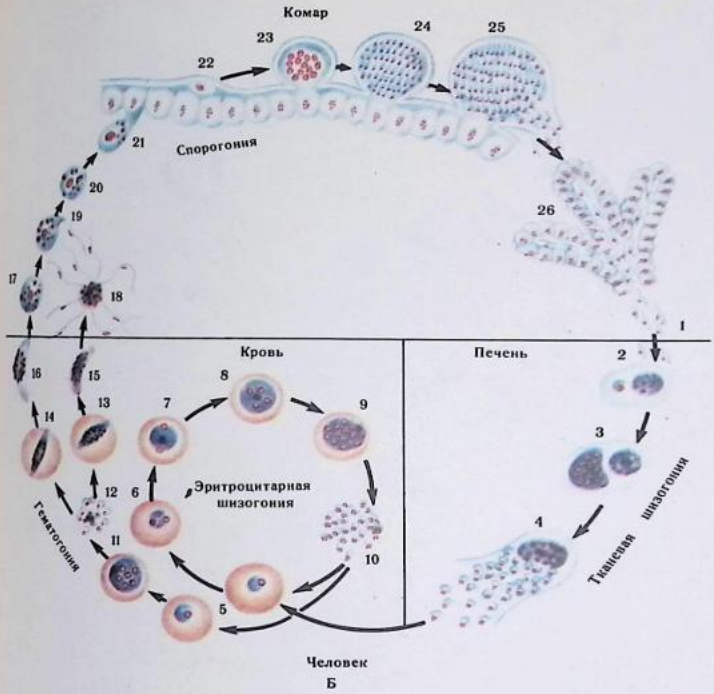
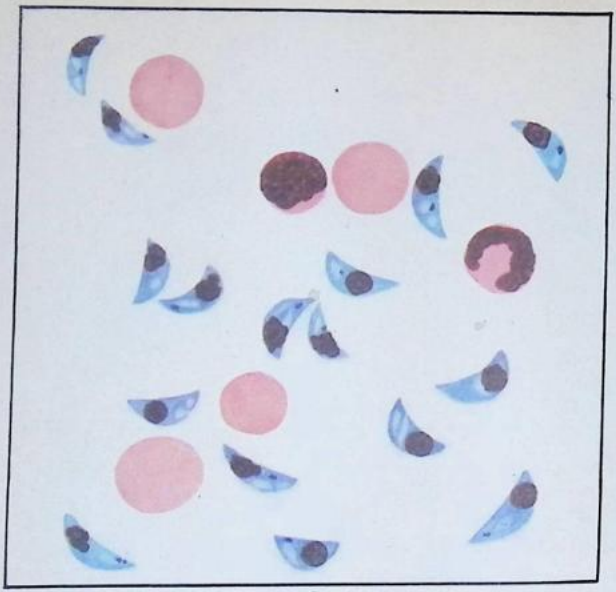


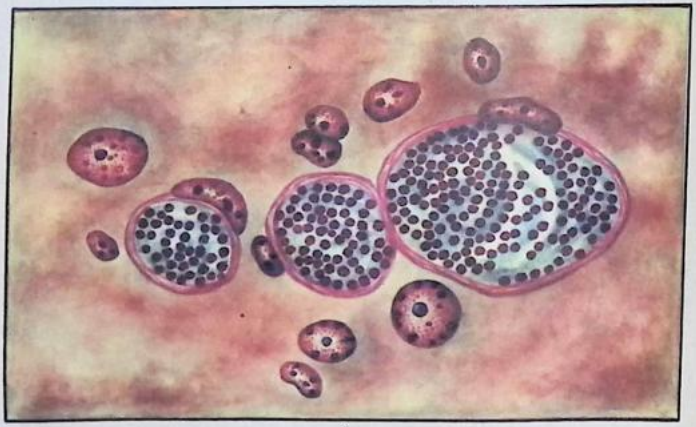
Рис. 95. *Продолжение.*

Б – жизненный цикл P. falciparum: 1 — выход спорозоитов из протока слюнной железы комара и внедрение их в клетки печени; 2—4 — шизогония в клетках печени; 5—10 — шизогония в эритроцитах; 11—16 – гаметогония; 17 — женские гаметы; 18 — образование микрогамет; 19 — оплодотворение; 20 — зигота; 21 — оокинета; 22—24 — развитие ооцисты; 25 — разрыв зрелой ооцисты и выход спорозоитов; 26 – спорозоиты в слюнной железе комара.

К стр. 485



а



б

Рис. 96. Токсоплазмы (по С. Г. Васиной).
а — в мазке печени; б — в срезах головного мозга.

их наблюдение, проведение санитарно-просветительной работы, улучшение условий труда и быта населения и др.

Специфическая профилактика осуществляется путем активной иммунизации живой противотуберкулезной вакциной БЦЖ. Эта вакцина была получена французскими учеными К. Кальметтом и К. Гереном путем длительного, в течение 13 лет, культивирования M. bovis на глицериново-картофельной среде с добавлением желчи. Культивируемый штамм после 230 пересевов потерял исходную вирулентность, но сохранил иммуногенные свойства. После изучения иммуногенных свойств на животных (морские свинки, кролики, крупный рогатый скот, обезьяны) этот штамм был предложен в качестве вакцинного. Название вакцины происходит от первых букв Bacille de Calmette et de Guérin (BCG, или БЦЖ).

Вакцина представляет собой живую аттенуированную культуру штамма БЦЖ, сохранившую определенный уровень остаточной вирулентности, обладает протективным и аллергизирующим действием.

В СССР в настоящее время прививки против туберкулеза проводят внутрикожным методом. Первичную вакцинацию осуществляют всем здоровым новорожденным при отсутствии у них противопоказаний на 5—7-й день жизни. Ревакцинацию проводят лицам с отрицательной туберкулиновой пробой с интервалом в 5—7 лет до 30-летнего возраста.

Лечение. Основной метод лечения туберкулеза — применение противотуберкулезных химиотерапевтических препаратов и антибиотиков. Все химиотерапевтические препараты разделяются на препараты I и II ряда. К препаратам I ряда относятся гидразид изоникотиновой кислоты — изониазид (тубазид), его производные и аналоги, парааминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные, а также антибиотики стрептомицинового ряда. Препараты II ряда составляют антибиотики циклосерин, канамицин, виомицин, а также химиотерапевтические препараты: тибон, этионамид и др.

Возбудитель лепры

Возбудителем лепры — хронической генерализованной инфекционной болезни, характеризующейся поражением кожи, слизистых оболочек, периферической нервной системы и внутренних органов, является Mycobacterium leprae. Возбудитель лепры человека был обнаружен Г. Гансеном в 1874 г. в соскобе с поверхности разреза узла больного лепрой.

Морфология и физиология. Микобактерии лепры имеют форму прямых и изогнутых палочек с закругленными концами и колбовидными вздутиями; длина их от 1 до 8 мкм, ширина 0,3—0,5 мкм. Встречаются также разветвленные, сегментированные и зернистые формы. В пораженных тканях располагаются в основном внутриклеточно группами в виде пачек сигар, образуют большие округлые скопления (лепрозные шары); сравнительно небольшая часть микобактерий находится вне клеток. Микобактерии лепры спор и капсул не образуют, жгутиков не имеют, грамположительны. Они содержат миколовую и лепрозиновую кислоты, кислотоустойчивы. Для окраски применяется метод Циля—Нильсена.

Микобактерии лепры являются облигатными паразитами человека, они не культивируются на питательных средах. Размножение наблюдается при заражении мышей в мягкие подошвы лапки. Время генерации возбудителя лепры при данном методе заражения составляет 20—30 дней, клеток при этом удается получить сравнительно немного. Большое количество микобактерий лепры можно получить при заражении девятипоясных броненосцев.

Микобактерии лепры обладают цитохромоксидазой, щелочной фосфатазой и фенолоксидазой, сукцинатдегидрогеназой, пероксидазой и др.

Антигены. Путем иммунохимического исследования экстракта лепромы удалось выделить два антигена микобактерий лепры. Один из них оказался термостабильным полисахаридом, второй — термолабильным белком. Полагают, что высокоспецифичным для микобактерий лепры является белковый антиген.

Экология и распространение. Единственным резервуаром и источником инфекции является больной человек. Распространение возбудителя от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем, возможно заражение и через поврежденную кожу. Многие исследователи полагают, что лепра относится к малоконтагиозным инфекциям, вероятность заражения увеличивается при длительном контакте. Риск заражения лепрой более высок при контакте с больным лепрозной формой лепры (см. ниже).

По данным ВОЗ, в 70-х годах зарегистрировано в мире 3 млн. больных лепрой, но истинное число, по-видимому, больше. В настоящее время лепра встречается в Азии, Африке, Южной Америке, в Европе (Испания, Португалия).

Патогенез. Микробы, попавшие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей или на поврежденную кожу, через лимфатические и кровеносные сосуды распространяются по всему организму, оседая в органах и тканях. Инкубационный период в среднем составляет 3—5 лет, но может продолжаться 20—30 лет. Заболевание протекает хронически в течение многих лет. По характеру течения процесса и клинических проявлений различают несколько форм лепры. Наиболее тяжелая форма — *лепроматозная*, при которой поражаются кожа, слизистые оболочки, лимфатические узлы, нервные стволы, внутренние органы. На лице, реже на предплечьях и голенях образуются множественные полушаровидной формы инфильтраты — лепромы, содержащие большое количество микобактерий лепры. Лепромы в дальнейшем могут распадаться, образуя медленно заживающие язвы.

Легче протекает *туберкулоидный* тип лепры. При этой форме преимущественно поражается кожа, реже периферические нервные стволы, еще реже — другие органы. Высыпания на коже туловища или конечностей имеют вид мелких папул, бугорков, наблюдается анестезия в очагах поражения. Микобактерии обнаруживаются в очень небольшом количестве.

Из клинических форм лепры различают еще так называемые пограничные группы: погранично-туберкулоидная группа, пограничная лепра и погранично-лепроматозная группа.

Иммунитет. Лепра является одним из немногих заболеваний, при котором возникают резкие изменения иммунокомпетентных клеток, в первую очередь Т-системы. Число Т-лимфоцитов и их функциональная активность снижены, особенно при лепроматозной форме. При этом наблюдается изменение тимусзависимых зон селезенки и лимфатических узлов, которые замещаются гранулематозной тканью. Отмечается нарушение способности Т-лимфоцитов реагировать на специфические антигены M. leprae. При лепроматозной форме кожная реакция на лепромин (суспензия автоклавированных микобактерий лепры, полученная путем гомогенизации лепромы), называемая реакцией Мицуды, отрицательная, при туберкулоидной форме она в большинстве случаев положительная. У здоровых людей реакция Мицуды положительная в 80—98% случаев.

По данным большинства авторов, гуморальный иммунитет не нарушен, в крови больных лепроматозной формой в высоких титрах обнаруживаются антитела, которые, как полагают, не играют защитной роли; выявляются в крови и аутоантитела.

Лабораторная диагностика. Основа лабораторной диагностики — бактериоскопический метод. Материалом для исследования являются соскобы со слизистой оболочки носа и скарификаты из пораженных участков кожи. Препараты окрашивают по методу Циля—Нильсена для выявления микобактерий лепры.

Профилактика и лечение. Комплекс профилактических и лечебных мероприятий при лепре в СССР проводится специализированными противолепрозными учреждениями.

Специфической профилактики при лепре нет. Основными противолепрозными химиотерапевтическими препаратами являются препараты сульфонового ряда: диацетилсульфон, солюсульфон и др. Разрабатываются методы иммунотерапии.

Возбудители актиномикоза

Актиномикоз — хроническое заболевание человека, характеризуется поражением различных органов и тканей с образованием инфильтратов, абсцессов, с частым возникновением свищей. Возбудителем актиномикоза наиболее часто является представитель сем. Actinomycetaceae Actinomyces israelii, однако, по данным разных авторов, актиномикоз

могут вызывать и другие представители рода Actinomyces, в частности A. naeslundii.

В более редких случаях актиномикоз может вызвать представитель другого рода сем. Actinomycetaceae — Arachnia propionica.

A. bovis является возбудителем актиномикоза крупного рогатого скота.

Морфология и физиология. Микроорганизмы рода Actinomyces морфологически полиморфны, в культуре обнаруживаются варьирующие по длине нитевидные клетки шириной 1 мкм или менее с образованием ветвления (рис. 67, а). Они легко фрагментируются, что ведет к образованию палочковидных клеток. Могут встречаться клетки V- и Y-образной формы. Грамположительны, некислотоустойчивы. Спор не образуют, в отличие от микроорганизмов сем. Streptomycetaceae и др. воздушного мицелия, за редким исключением, не имеют. Характерным признаком микроорганизмов рода Actinomyces является отсутствие в составе пептидогликана леточной стенки диаминопимелиновой кислоты.

На плотных питательных средах через 18—24 ч образуются микроколонии, по морфологии различающиеся у разных видов. A. israelii и A. naeslundii образуют микроколонии, которые под микроскопом состоят из нитевидных клеток, иногда имеющих колбовидные вздутия. Это так называемые нитевидные микроколонии. A. bovis образует гладкие макроколонии без видимых нитей.

Через 7—14 дней вырастают макроколонии, они могут быть гладкими, зернистыми, с волнистой поверхностью, с ровными или неровными краями, серовато-белого или белого цвета. Пигментов не образуют.

В пораженных тканях возбудители актиномикоза составляют характерные морфологические образования, называемые друзами. Друза имеет гомогенный центр с колбовидными вздутиями по периферии (рис. 67, б).

Температурный оптимум при выращивании на питательных средах 35—37 °С.

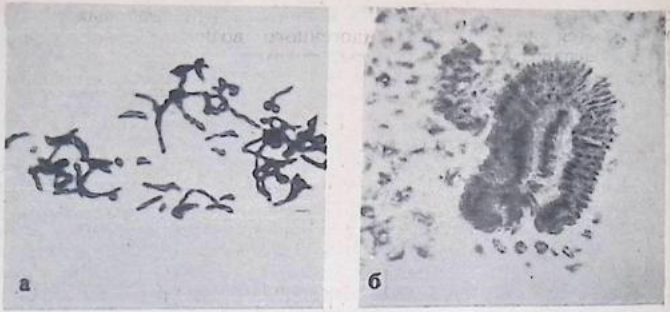
Актиномицеты рода Actinomyces хемоорганотрофы, ферментируют углеводы с образованием кислых продуктов без газа. Конечными продуктами расщепления глюкозы являются молочная, уксусная, муравьиная и янтарная кислоты, пропионовая кислота не образуется, что является отличием данного рода от рода Arachnia. Обладают слабой протеолитической активностью, индола не образуют.

Факультативные анаэробы, для роста требуется CO_2.

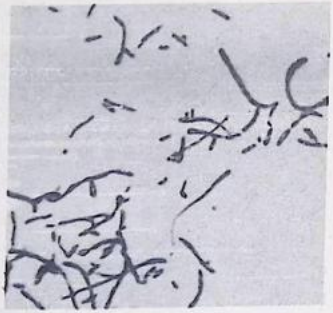
Антигены. Антигены актиномицетов рода Actinomyces представлены антигенами клеточной стенки и цитоплазматическими антигенами. Видоспецифическими антигенами, как показано для некоторых видов актиномицетов, являются антигены клеточной стенки. С помощью флюоресцирующих антител актиномицеты этого рода разделены на 5 серогрупп. A. israelii принадлежит к серогруппе D, A. bovis — к серогруппе B, A. naeslundii — к серогруппе A. Каждая серогруппа имеет два серовара.

Токсинообразование изучено недостаточно.

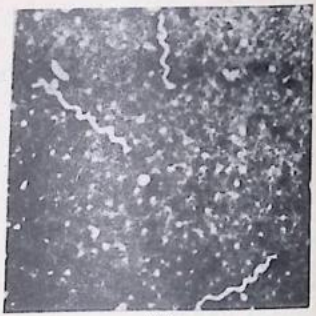
Патогенез. В связи с тем что основной возбудитель актиномикоза



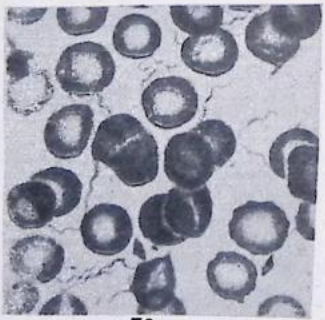
67



68



69



70



71

человека A. israelii обнаруживается в полости рта здоровых людей, предполагается возможность эндогенного возникновения болезни. Местные воспалительные процессы, травмы, ослабление организма после перенесенного заболевания способствуют возникновению актиномикоза. Не исключается и экзогенное заражение. Для актиномикоза характерно образование специфических гранулем (актиномиком), имеющих характерное морфологическое строение. В пораженных тканях и гное обнаруживаются друзы актиномицетов, наличие которых наряду с локализацией специфических гранулем, характеризующих реакцию организма на внедрение возбудителя, имеет значение в диагностике актиномикоза.

Из первичного очага поражения процесс может распространяться либо контактным путем, что встречается наиболее часто, либо лимфогенным. Гематогенным путем возбудитель распространяется очень редко. Изучение патогенеза актиномикоза в эксперименте затруднено, так как актиномикоз у лабораторных животных имеет тенденцию к самоизлечению.

В зависимости от локализации воспалительного процесса различают различные клинические формы актиномикоза (торакальный, абдоминальный, актиномикоз лица, мочеполовых органов и др.). У большинства больных к основному процессу присоединяется вторичная инфекция, вызванная стрептококками, стафилококками, бактероидами и другими бактериями.

Иммунитет. После перенесенного актиномикоза не возникает прочного иммунитета. В крови больных обнаруживаются антитела, выявляемые в серологических реакциях, однако они не играют существенной роли в создании иммунитета.

Лабораторная диагностика. Основные методы лабораторной диагностики актиномикоза — бактериоскопический и бактериологический. Материалом для исследования являются гной, мокрота и др. Микроскопию проводят с целью обнаружения друз актиномицетов.

Для выделения возбудителя и получения его чистой культуры клинический материал засевают на среды обогащения, такие, как тиогликалатная среда с добавлением сыворотки, кровяной агар с добавлением экстракта сердечной мышцы, агар, содержащий экстракт мышцы сердца и экстракт мозга, или на другие среды. Часть засеянного материала выращивают анаэробно в условиях наличия азота, водорода и углекислоты или азота и углекислоты, другую часть — аэробно с небольшим количеством углекислоты. Вначале определяют характер микро- и макроколоний. Микроколонии появляются через 18—24 ч, макроколонии — через 7—14 дней. Для идентификации видов изучают физиологические признаки и антигенную структуру. У выделенной

Рис. 67. Возбудитель актиномикоза.
а – в чистой культуре; б – друза при актиномикозе, гистологический срез.

Рис. 68. Возбудитель нокардиоза в чистой культуре.

Рис. 69. Возбудитель сифилиса в темном поле.

Рис. 70. Возбудитель возвратного тифа.

Рис. 71. Лептоспиры в темном поле.

культуры возбудителя определяют чувствительность к антибиотикам. При наличии вторичной инфекции рекомендуется изучать чувствительность к антибиотикам ее возбудителя.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика актиномикоза не разработана. В качестве этиотропной терапии применяют антибиотики и сульфаниламидные препараты. Штаммы A. israelii чувствительны к пенициллину, тетрациклинам, цефалотину, хлорамфениколу (левомицетину). Назначают антибиотики, к которым чувствительны и возбудители вторичной инфекции.

При лечении актиномикоза используют иммунотерапию, проводимую актинолизатом или поливалентной вакциной.

Возбудители нокардиоза

Нокардиоз — хроническое заболевание с поражением внутренних органов, в основном легких, иногда с поражением кожи и подкожной клетчатки. Возбудители — представители сем. Nocardiaceae рода Nocardia. Наиболее часто возбудителем нокардиоза является Nocardia asteroides. Известны случаи нокардиоза, вызванные N. farcinica.

Микроорганизмы рода Nocardia в отличие от рода Actinomyces морфологически характеризуются значительно более выраженными и длительно сохраняемыми мицелиальными формами (гифами). В культурах N. asteroides и N. farcinia преобладают длинные ветвящиеся гифы (рис. 68), многие из которых фрагментируются на палочковидные и кокковидные клетки. Фрагментация наступает через несколько дней роста. В патологическом материале друзы не образуются. Грамположительны, кислотоустойчивы. На питательных средах (мясопептонный агар с добавлением глюкозы, среда Сабуро) образуют складчатые, иногда гладкие, с неровными краями колонии. Колонии большинства штаммов желтовато-оранжевого, желтовато-красного цвета. Колонии, образуемые N. farcinica, плоские, кожистые, сероватого цвета. Характер колоний неоднотипен при росте на разных средах. Оба вида возбудителей могут образовывать воздушный мицелий.

Возбудители нокардиоза являются аэробами. В качестве единственного источника углерода и энергии они могут использовать многие вещества: глюкозу, фруктозу, маннозу, ацетат, пируват, парафин и др. Виды нокардий различаются по способности использовать некоторые соединения. Например, N. asteroides, кроме перечисленных соединений, ферментируют маннит, глицерин и некоторые другие.

Возбудители широко распространены в почве, в основном в странах с теплым климатом.

Заражение человека происходит аэрогенным путем с вдыхаемой пылью, возможно заражение через поврежденные кожу и слизистые оболочки.

Наиболее часто местом первичного поражения являются легкие. Клиническое проявление болезни часто сходно с туберкулезом или актиномикозом легких. В довольно редких случаях возможна генерализация процесса с диссеминацией возбудителя гематогенным путем с образованием вторичных очагов в различных органах: почках, надпочечниках, селезенке, печени. Нередко при генерализации процесса возникает абсцесс мозга.

У больных появляются антитела, обнаруживаемые в реакциях агглютинации, преципитации, связывания комплемента, отмечается наличие аллергии. В экспериментах на мышах отмечено, что важное значение для предотвращения распространения возбудителя по организму из первичного легочного очага имеет функция Т-лимфоцитов.

Материалом для исследования служат мокрота, гной и др. в зависимости от клинической формы болезни. Лабораторная диагностика состоит из бактериоскопического и бактериологического исследования материала. Окраску производят по методам Грама и Циля — Нильсена. Клинический материал засевают на среду Сабуро, кровяной агар и другие среды. Посевы выращивают при 37°С в течение нескольких дней. Из серологических реакций ставят реакции агглютинации, преципитации, связывания комплемента. Возможна постановка кожных проб с убитыми прогреванием вакцинами, полисахаридными или белковыми фракциями клеток возбудителей.

Специфическая профилактика при нокардиозе не разработана. Лечение осуществляют комплексно. Из этиотропных препаратов назначают антибиотики тетрациклинового ряда, гентамицин и др. в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя. Применяются также сульфаниламидные препараты.

Сем. Spirochaetaceae относится к порядку Spirochaetales, микроорганизмы которого характеризуются наличием удлиненного штопорообразного извитого и весьма гибкого тела. Они довольно разнообразны по морфологическим и биологическим свойствам. В семейство Spirochaetaceae входит три рода патогенных спирохет: Treponema, Borrelia, Leptospira.

К роду Treponema (trepo — поворачивать, nemo — нить) относятся: Tr. pallidum — возбудитель сифилиса, Tr. pertenue — возбудитель фрамбезии, Tr. carateum — возбудитель пинты и ряд трепонем, обнаруживаемых в ротовой полости и кишечнике здорового человека.

Возбудитель сифилиса

Возбудитель сифилиса — Treponema pallidum — открыт в 1905 г. Ф. Шаудиным и Э. Гофманом. По старой классификации назывался спирохетой Шаудина или просто бледной спирохетой, так как микроб плохо окрашивается анилиновыми красками.

Морфология и физиология. Трепонемы имеют спиралевидную форму, длина их 6—20 мкм, ширина 0,09—0,18 мкм. Имеют 8—12 равномерных завитков. Описаны цистоподобные формы трепонем. Грамотрицательны. При длительном окрашивании по Романовскому — Гимзе приобретают бледно-розовый цвет (рис. 69).

Различают 4 вида движения трепонемы: сгибательное, поступательное, ротаторное (вокруг продольной оси) и контрактивное (волнообразное).

Трепонемы относятся к хемоорганотрофам, сбраживают аминокислоты или углеводы. Строгие анаэробы. Не имеют каталазы и оксидазы.

Tr. pallidum не удается культивировать на питательных средах. Токсины возбудителя сифилиса не идентифицированы.

Антигены. Трепонемы имеют довольно сложную антигенную структуру, обусловленную наличием в их составе полисахаридных, липидных и белковых комплексов. Серогрупп и сероваринтов у трепонем не установлено.

Резистентность. Возбудитель сифилиса малорезистентен к факторам окружающей среды. При нагревании до 55°С трепонемы погибают через 15 мин. В 0,3—0,5% растворе хлористоводородной кислоты трепонема моментально утрачивает подвижность, а обычные концентрации дезинфицирующих растворов вызывают гибель ее в течение 3—4 мин.

Возбудитель сифилиса чувствителен к бензилпенициллину, бициллину, солям тяжелых металлов.

Экология и патогенность. В естественных условиях сифилисом болеет только человек. Введением заразного материала животным удается заразить обезьян, кроликов и хомяков. У зараженной обезьяны, как показал И. И. Мечников и Э. Ру в 1903 г., на месте внедрения трепонем образуется твердый шанкр. У крыс, белых мышей и морских свинок сифилис протекает в бессимптомной форме. Наиболее удобным животным для воспроизведения экспериментальной инфекции служит

кролик, на котором можно в неограниченном количестве пассажей сохранять выделенный штамм трепонем.

Заражение сифилисом людей происходит главным образом при непосредственном контакте (преимущественно половым путем). Возможно заражение (сравнительно редко) через предметы домашнего обихода: ложки, стаканы, мундштуки. Единственный источник инфекции — больной человек.

Патогенез. Инкубационный период при сифилисе в среднем равен 21—24 дня. На месте внедрения возбудителя возникает безболезненная, плотная на ощупь язва — твердый шанкр. Здесь же во время инкубационного периода возбудитель размножается и по лимфатическим сосудам проникает в кровь. С образования шанкра начинается первичный период сифилиса. Он продолжается 6—7 нед, после чего начинается вторичный период болезни, связанный с генерализацией процесса. Для этого периода характерны различные высыпания на коже и слизистых оболочках: пятна, папулы, пустулы. Трепонемы в большом количестве содержатся в элементах сыпи, поэтому больной опасен для окружающих. Без лечения через 3—4 года возможно образование гуммозных инфильтратов, имеющих различную локализацию. Это так называемый третичный период. Больной малозаразителен для окружающих, а серологические реакции могут быть отрицательными. Возможно позднее (через 9—10 лет) поражение центральной нервной системы в виде спинной сухотки и прогрессивного паралича. В мозговой ткани в этот период обнаруживают огромное количество трепонем.

Иммунитет. После излечения сифилиса при реинфекции возможно повторное заболевание. При сифилисе обнаруживаются IgG и IgM, а также реагины, относящиеся к IgE. Реагины в присутствии кардиолипидного антигена связывают комплемент, что выявляется в реакции Вассермана. Морфологическим проявлением иммунологических реакций организма при сифилисе является образование специфических гранулем.

При сифилисе развивается инфекционная аллергия, которая может быть выявлена внутрикожным введением убитой взвеси трепонем. Предполагают, что проявления третичного периода сифилиса обусловлены гиперчувствительностью замедленного типа.

Лабораторная диагностика. Ранний, простой и достаточно надежный способ выявления возбудителя в первичный и вторичный периоды болезни — бактериоскопия тканевой жидкости, выступающей с поверхности раздраженного натиранием участка твердого шанкра или высыпаний. Эту жидкость, по возможности свободную от крови, исследуют в темном поле или готовят из нее препараты, которые окрашивают по Романовскому — Гимзе, Бурри и др. Хороший результат дает наблюдение трепонем (живых) в темном поле зрения. Характерная морфология и движение спирохет облегчают постановку диагноза.

Надежным методом лабораторной диагностики сифилиса является исследование сыворотки больных при наличии в ней антител. Для этого используют реакции Вассермана (реакция связывания комплемента) или осадочные реакции (Кана, цитохолевая и др.). Реакция Вассермана бывает отрицательной примерно 3 нед после появления шанкра (серонегативный сифилис), а затем становится положительной.

Положительная реакция Вассермана, помимо сифилиса, обнаруживается у больных фрамбезией и лепрой, а иногда при острых инфекционных заболеваниях в слабо выраженной степени (малярия, корь, скарлатина и др.). При диагностике сифилиса применяются также реакция иммобилизации трепонем, основанная на способности сыворотки больных прекращать движение спирохет, и реакция иммунофлюоресценции.

Профилактика. Заключается в раннем выявлении источников заражения, лечении больных, санитарно-просветительной работе среди населения.

Лечение. При лечении сифилиса применяют пенициллин и его дюрантные препараты (бициллины) и др.

Другие патогенные трепонемы

В тропических странах Африки, Центральной Америки, в Индии, Индонезии, на Тихоокеанских островах и др. встречается сходное с сифилисом заболевание — **фрамбезия.** Возбудитель фрамбезии — Treponema pertenue. По своим морфологическим свойствам, окраске, движению и культивированию не отличается от сифилитической спирохеты. Изучение резистентности Tr. pertenue показало, что она, как и все патогенные спирохеты, быстро погибает вне макроорганизма, выдерживая, однако, низкую температуру. Возбудитель фрамбезии патогенен для обезьян, кроликов, крыс и хомячков. При фрамбезии, как и при сифилисе, различают три стадии болезни. После инкубационного периода (2–6 нед) на месте внедрения возбудителя появляется болезненность, а затем мягкая на ощупь язвочка или папилломы. Это I стадия. Через 2–3 мес наступает II стадия болезни — генерализация процесса. На коже и слизистых оболочках появляются разнообразные высыпания, образующие типичные для фрамбезии выступающие малиноподобные узелки. Продолжительность этой стадии 2–3 года. Для III стадии характерны дистрофические процессы в коже и костях.

Заболевания фрамбезией чаще носят характер семейных вспышек. Единственный источник инфекции при фрамбезии — больной человек.

Заражение детей происходит через поврежденную кожу в процессе контакта с зараженным материалом (гной, предметы домашнего обихода и т. д.). Взрослые заражаются и половым путем.

Лабораторный диагноз, как и при сифилисе, основан на обнаружении трепонем в содержимом язв и взятых при биопсии тканей. Для диагностики применяются реакция Вассермана, осадочные реакции и реакция иммобилизации трепонем.

Профилактика заключается в изоляции и лечении больных, а также проведении гигиенических мероприятий в быту. При лечении применяют бациллин.

В странах с жарким климатом Центральной и Южной Америки регистрируется особый хронический трепонематоз — **пинта.** Возбудитель этой инфекции — Treponema carateum. Морфологически и по окраске этот микроорганизм не отличается от трепонемы, вызывающей сифилис. Культивирование на питательных средах не удается. У животных заболевание не вызывается. Инкубационный период длится 2–3 нед, затем появляется красная или коричневая папула, которая постепенно увеличивается и превращается в шелушащееся пятно. В дальнейшем происходит генерализация процесса. На коже появляются различного цвета пятна, возникает гиперкератоз подошв и ладоней, поражаются волосы и т. д. Отмечаются также изменения в сердечно-сосудистой, нервной и костной системах.

Лабораторный диагноз основан на обнаружении трепонем в экссудате, полученном с пораженных участков кожи. Для диагностики применяются также реакция Вассермана, осадочные реакции и реакция иммобилизации трепонем.

Инфекция распространяется только среди людей путем бытового контакта и, возможно, через насекомых — мошек. Профилактика пинты такая же, что и фрамбезии.

К хроническим трепонематозам относится **беджель** (эндемический сифилис), распространенный в основном в арабских странах. Возбудитель беджеля — Treponema bejel. По морфологии и антигенным свойствам не отличается от Tr. pallidum. (В связи с этим некоторые исследователи полагают, что возбудителем беджеля является Tr. pallidum.)

Патогенез заболевания сходен с патогенезом сифилиса и фрамбезии. Болезнь характеризуется появлением сыпи на коже и слизистых оболочках в первый период, затем

возникают поражения, сходные с гуммозными проявлениями при сифилисе. После болезни иммунитета не создается.

Распространяется беджель бытовым путем. Лабораторная диагностика, профилактика и лечение такие же, что при фрамбезии и пинте.

Возбудитель эпидемического возвратного тифа

Возбудителем эпидемического возвратного тифа является Borrelia recurrentis, относящийся к роду Borrelia сем. Spirochaetaceae. Возбудитель открыт О. Обермейером в 1868 г.

Морфология и физиология. Боррелии имеют форму тонкой спирали длиной 8—18 мкм и шириной 0,3—0,6 мкм с 3—8 крупными завитками (рис. 70), с заостренным концом, одним или обоими. Боррелии подвижны, окрашиваются по Романовскому — Гимзе в сине-фиолетовый цвет. Грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, особенно при использовании фенола в качестве протравы. Физиологические свойства изучены мало. Боррелии — строгие анаэробы, культивируются на питательных средах, содержащих животные белки (сыворотку или асцитическую жидкость, содержащие кусочки органов или свернутый яичный белок), pH питательных сред 7,2—7,4, оптимальная температура роста 30—37°С. Хорошо размножаются в развивающихся куриных эмбрионах.

Экология и распространение. Эпидемическим возвратным тифом болеет только человек. Распространяется возбудитель через платяную вошь. Боррелии при кровососании попадают в кишечник насекомого, размножение возбудителя происходит в гемолимфе. Заражение человека возможно только в результате втирания гемолимфы при расчесах. Для вшей боррелии не патогенны и сохраняются в их организме в течение всей жизни, трансовариально не передаются.

Из лабораторных животных удается заразить боррелиями крыс, молодых белых мышей, хомячков, котят и обезьян.

Резистентность. Боррелии малоустойчивы к факторам окружающей среды, быстро погибают при нагревании до 50°С. В питательных средах сохраняются несколько дней.

Патогенез. Попавшие в организм человека боррелии размножаются в клетках лимфоидно-макрофагальной системы, затем поступают в кровь, что и является причиной первого лихорадочного приступа болезни. В крови больного в этот период накапливаются лизины, боррелии лизируются с освобождением эндотоксина. Часть боррелей сохраняется и дает новое поколение микроорганизмов, не чувствительных к образовавшимся лизинам. При их выходе в кровяное русло начинается второй лихорадочный период. Одновременно образуются лизины, растворяющие боррелии второй генерации. Такие приступы повторяются несколько раз, вызываемые новыми генерациями боррелий. Выздоровление наступает после того, как под влиянием антител происходит полный лизис возбудителя.

У больных в капиллярах внутренних органов под влиянием антител могут образовываться агрегаты боррелий и тромбоцитов, нарушается местное кровоснабжение, развиваются геморрагические инфаркты.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет нестойкий и непродолжительный.

Лабораторная диагностика. Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики является обнаружение возбудителя в крови больного во время приступа. Исследование проводят либо методом толстой капли в окрашенных препаратах, либо в нативном препарате в темном поле. Из серологических реакций применяют реакции лизиса, связывания комплемента, реакцию нагрузки боррелий тромбоцитами. Для этого сыворотку крови больного смешивают с плазмой нормальной морской свинки, к смеси добавляют каплю крови больного, содержащую возбудитель. Смесь помещают в термостат на 15 мин, после чего каплю смеси, взятую со дна пробирки, изучают в темном поле. При наличии в сыворотке больного специфических антител тромбоциты плазмы морской свинки адсорбируются на клетках боррелий.

Для дифференциальной диагностики эпидемического возвратного тифа от клещевого используют биологическую пробу: морские свинки не чувствительны к возбудителю эпидемического возвратного тифа.

Профилактика. Сводится к повышению санитарно-гигиенического состояния населения и соответственно борьбе с педикулезом. В настоящее время почти все страны мира избавились от этой болезни. Специфической профилактики не разработано.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов применяются антибиотики: пенициллин, тетрациклин, левомицетин.

Возбудители клещевого возвратного тифа

Возбудителями клещевого возвратного тифа — природно-очаговой трансмиссивной инфекции — являются многие виды боррелий: Borrelia caucasica, B. persica, B. hispanica, B. duttonii и др. Для каждого природного очага характерен определенный вид возбудителя.

По морфологическим и физиологическим свойствам возбудители очень близки к B. recurrentis. Различаются между собой по антигенной структуре.

Заболеваемость людей клещевым возвратным тифом регистрируется только в странах, где имеются эндемические очаги этой болезни (все континенты, за исключением Австралии). Инфекция не принимает характера эпидемии.

Резервуаром боррелий в природных очагах служат различного вида мышевидные грызуны (лесные полевки, песчанки и др.), а переносчиками — клещи рода Ornithodoros. Некоторые виды орнитодоровых клещей обитают в населенных пунктах в глинобитном жилье человека, в стойлах для домашних животных и других хозяйственных постройках. Клещи наряду с дикими грызунами также могут рассматриваться в качестве природного резервуара, поскольку они сохраняют боррелии в своем теле пожизненно и могут передавать их потомству трансовариально. Заболевание людей возможно в течение круглого года при укусе инфицированными клещами.

Клиническая картина болезни у человека сходна с эпидемическим возвратным тифом.

Клещевой возвратный тиф диагностируется на основании обнаружения боррелий в периферической крови (толстая капля), взятой в период температурного приступа. Концентрация боррелий в крови при

возникают поражения, сходные с гуммозными проявлениями при сифилисе. После болезни иммунитета не создается.

Распространяется беджель бытовым путем. Лабораторная диагностика, профилактика и лечение такие же, что при фрамбезии и пинте.

Возбудитель эпидемического возвратного тифа

Возбудителем эпидемического возвратного тифа является Borrelia recurrentis, относящийся к роду Borrelia сем. Spirochaetaceae. Возбудитель открыт О. Обермейером в 1868 г.

Морфология и физиология. Боррелии имеют форму тонкой спирали длиной 8—18 мкм и шириной 0,3—0,6 мкм с 3—8 крупными завитками (рис. 70), с заостренным концом, одним или обоими. Боррелии подвижны, окрашиваются по Романовскому — Гимзе в сине-фиолетовый цвет. Грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, особенно при использовании фенола в качестве протравы. Физиологические свойства изучены мало. Боррелии — строгие анаэробы, культивируются на питательных средах, содержащих животные белки (сыворотку или асцитическую жидкость, содержащие кусочки органов или свернутый яичный белок), pH питательных сред 7,2—7,4, оптимальная температура роста 30—37°С. Хорошо размножаются в развивающихся куриных эмбрионах.

Экология и распространение. Эпидемическим возвратным тифом болеет только человек. Распространяется возбудитель через платяную вошь. Боррелии при кровососании попадают в кишечник насекомого, размножение возбудителя происходит в гемолимфе. Заражение человека возможно только в результате втирания гемолимфы при расчесах. Для вшей боррелии не патогенны и сохраняются в их организме в течение всей жизни, трансовариально не передаются.

Из лабораторных животных удается заразить боррелиями крыс, молодых белых мышей, хомячков, котят и обезьян.

Резистентность. Боррелии малоустойчивы к факторам окружающей среды, быстро погибают при нагревании до 50°С. В питательных средах сохраняются несколько дней.

Патогенез. Попавшие в организм человека боррелии размножаются в клетках лимфоидно-макрофагальной системы, затем поступают в кровь, что и является причиной первого лихорадочного приступа болезни. В крови больного в этот период накапливаются лизины, боррелии лизируются с освобождением эндотоксина. Часть боррелей сохраняется и дает новое поколение микроорганизмов, не чувствительных к образовавшимся лизинам. При их выходе в кровяное русло начинается второй лихорадочный период. Одновременно образуются лизины, растворяющие боррелии второй генерации. Такие приступы повторяются несколько раз, вызываемые новыми генерациями боррелий. Выздоровление наступает после того, как под влиянием антител происходит полный лизис возбудителя.

У больных в капиллярах внутренних органов под влиянием антител могут образовываться агрегаты боррелий и тромбоцитов, нарушается местное кровоснабжение, развиваются геморрагические инфаркты.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет нестойкий и непродолжительный.

Лабораторная диагностика. Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики является обнаружение возбудителя в крови больного во время приступа. Исследование проводят либо методом толстой капли в окрашенных препаратах, либо в нативном препарате в темном поле. Из серологических реакций применяют реакции лизиса, связывания комплемента, реакцию нагрузки боррелий тромбоцитами. Для этого сыворотку крови больного смешивают с плазмой нормальной морской свинки, к смеси добавляют каплю крови больного, содержащую возбудитель. Смесь помещают в термостат на 15 мин, после чего каплю смеси, взятую со дна пробирки, изучают в темном поле. При наличии в сыворотке больного специфических антител тромбоциты плазмы морской свинки адсорбируются на клетках боррелий.

Для дифференциальной диагностики эпидемического возвратного тифа от клещевого используют биологическую пробу: морские свинки не чувствительны к возбудителю эпидемического возвратного тифа.

Профилактика. Сводится к повышению санитарно-гигиенического состояния населения и соответственно борьбе с педикулезом. В настоящее время почти все страны мира избавились от этой болезни. Специфической профилактики не разработано.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов применяются антибиотики: пенициллин, тетрациклин, левомицетин.

Возбудители клещевого возвратного тифа

Возбудителями клещевого возвратного тифа — природно-очаговой трансмиссивной инфекции — являются многие виды боррелий: Borrelia caucasica, B. persica, B. hispanica, B. duttonii и др. Для каждого природного очага характерен определенный вид возбудителя.

По морфологическим и физиологическим свойствам возбудители очень близки к B. recurrentis. Различаются между собой по антигенной структуре.

Заболеваемость людей клещевым возвратным тифом регистрируется только в странах, где имеются эндемические очаги этой болезни (все континенты, за исключением Австралии). Инфекция не принимает характера эпидемии.

Резервуаром боррелий в природных очагах служат различного вида мышевидные грызуны (лесные полевки, песчанки и др.), а переносчиками — клещи рода Ornithodoros. Некоторые виды орнитодоровых клещей обитают в населенных пунктах в глинобитном жилье человека, в стойлах для домашних животных и других хозяйственных постройках. Клещи наряду с дикими грызунами также могут рассматриваться в качестве природного резервуара, поскольку они сохраняют боррелии в своем теле пожизненно и могут передавать их потомству трансовариально. Заболевание людей возможно в течение круглого года при укусе инфицированными клещами.

Клиническая картина болезни у человека сходна с эпидемическим возвратным тифом.

Клещевой возвратный тиф диагностируется на основании обнаружения боррелий в периферической крови (толстая капля), взятой в период температурного приступа. Концентрация боррелий в крови при

этой болезни намного ниже, чем при эпидемическом возвратном тифе. В отличие от эпидемического возвратного тифа при заражении морских свинок кровью больных клещевым возвратным тифом животное заболевает на 5—7-й день, в крови у них обнаруживаются боррелии.

Профилактика заключается в защите людей от нападения клещей, а также в уничтожении грызунов и клещей в природных очагах.

Для лечения применяют антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин и пенициллин.

Возбудитель лептоспироза

Лептоспироз — острая природно-очаговая инфекция. Возбудитель — лептоспирта рода Leptospira сем. Spirochaetaceae, Род содержит один патогенный вид Leptospira interrogans, разделенный на 18 серогрупп и многочисленные серовары.

Возбудитель описан и изучен в 1915 г. А. Инадой с соавт., Г. Хюбнером, П. Уленгутом и др.

Морфология и физиология. Лептоспиры представляют собой спиралевидные микроорганизмы с тесно примыкающими друг к другу спиралями длиной 6—20 мкм, иногда больше и 0,1 мкм толщиной. Концы лептоспиры загнуты в виде крючков (рис. 71). Отдельные штаммы могут не иметь концевых крючков. Лептоспиры подвижны, совершают энергичные и сложные движения. Вокруг продольной оси лептоспира вращается настолько быстро, что на ее концах из-за крючков образуется изображение, напоминающее теннисные ракетки, букву Т, цифру 8 или другие формы. Лептоспиры плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями, поэтому обычно изучаются в живом состоянии в темном поле.

Хемоорганотрофы с окислительным типом метаболизма, строгие аэробы. Для культивирования лептоспир чаще используют жидкие питательные среды с добавлением обычно кроличьей сыворотки. Они способны размножаться и на плотных питательных средах, также содержащих сыворотку. В питательные среды для поддержания оптимального pH (7,2—7,4) добавляют фосфатную буферную смесь. Оптимальная температура роста 28—30°С, сапрофитные лептоспиры могут размножаться при более низкой температуре.

При росте на жидких питательных средах лептоспиры не вызывают ее помутнения, рост может быть обнаружен только при изучении культуры в темном поле. Растут лептоспиры медленно, рост обнаруживается на 5—7-й день культивирования.

Антигены. Лептоспиры на основании их антигенного различия дифференцируются на серогруппы и серовары. В отличие от других микроорганизмов каждая серогруппа имеет название. Серогрупп 18, сероваров более 160. Антигенную структуру лептоспир изучают в реакции агглютинации с адсорбированными сыворотками, реакция агглютинации сопровождается лизисом.

Экология и распространение. Лептоспиры широко распространены в природе. Кроме патогенных для животных и человека, имеются сапрофитные лептоспиры, обитающие в водоемах, влажной почве, иле и др. Патогенные лептоспиры поражают многие виды животных и в первую очередь грызунов. Лептоспироз распространен во многих

странах. Очаги лептоспироза делятся на природные (источник инфекции — дикие животные), сельские и городские (источники инфекции — домашние животные и синантропные грызуны). У грызунов (полевки, крысы, мыши-песчанки, хомяки и др.) лептоспирозная инфекция протекает в хронической форме с носительством лептоспир в почках и выделением их с мочой. Заражение человека в природных очагах происходит главным образом через воду (употребление для питья, купание, работа в воде и т. д.), инфицированную больными грызунами.

Резистентность. В нестерильной воде и гниющем органическом материале патогенные лептоспиры сохраняют жизнеспособность в течение нескольких дней. При высыхании, кипячении и воздействии обычных концентраций дезинфицирующих веществ погибают очень быстро.

Патогенез. Лептоспиры проникают в организм человека через слизистые оболочки и поврежденную кожу, первичного аффекта при этом не образуется. Через лимфатические пути лептоспиры попадают в кровь, затем в паренхиматозные органы. Поражение печени является характерным для лептоспироза. При легких формах болезни поражение печени выявляется только специальными биохимическими методами, в тяжелых случаях развивается желтуха, связанная с развитием гепатита. Могут поражаться почки, в моче длительное время обнаруживаются лептоспиры. Болезнь протекает волнообразно.

Иммунитет. После перенесенной болезни возникает стойкий иммунитет, связанный с образованием антител.

Лабораторная диагностика. В лабораторной диагностике используют микроскопический, бактериологический, серологический и биологический методы.

Микроскопию клинического материала (кровь, моча, спинномозговая жидкость) проводят в темном поле. Обнаружение лептоспир с помощью микроскопии не всегда удается. Более достоверным методом является бактериологический. Для этого кровь больного засевают в несколько пробирок с жидкой питательной средой. Рост отмечается на 5—7-й день и позже при микроскопии. С 7—8-го дня болезни возможно выделение культуры из мочи больного. Для выделения культуры из клинического материала одновременно с посевом на питательные среды заражают чувствительное животное.

На 2-й неделе болезни кровь больного исследуют на наличие в ней антител, для чего чаще всего применяют реакцию агглютинации — лизиса. Диагностический титр антител 1:100 — 1:200. В сомнительных случаях рекомендуется повторное определение титра для выявления нарастания титра агглютининов. У больных агглютинины достигают высоких титров и могут сохраняться несколько лет.

Профилактика. Профилактические мероприятия направлены на санитарную охрану водоемов и создание невосприимчивости у людей к лептоспирам. Для иммунизации применяют убитые вакцины, содержащие несколько сероваров лептоспир.

Лечение. В качестве этиотропного препарата используют пенициллин. Назначают специфический поливалентный иммуноглобулин, содержащий антитела к наиболее распространенным сероварам лептоспир.

Патогенные спириллы

Долгое время считалось, что единственным патогенным микроорганизмом сем. Spirillaceae является Spirillum minor (род Spirillum), вызывающий содоку. И только в 70-х годах были открыты возбудители энтерита и септицемии из рода. Campylobacter. У человека энтерит и септицемию вызывает C. fetus подвид jejuni (далее C. jejuni).

Микроорганизм рода Campylobacter представляют собой тонкие изогнутые палочки, некоторые виды способны образовывать один или несколько завитков. Клетки C. jejuni изогнутой формы, длина их 1,5–5 мкм, ширина 0,2–0,5 мкм. В препарате они располагаются поодиночке и парами, напоминая латинскую букву S или крылья чайки. Микроорганизмы подвижны, имеют полярно расположенный жгутик на одном конце или по жгутику на обоих концах клетки. Грамотрицательны, спор не образуют. В старых культурах клетки имеют кокковидную форму и менее подвижны.

Патогенные спириллы хемоорганотрофы, не сбраживают и не окисляют углеводов. В качестве источника энергии используют аминокислоты и кислоты трикарбонового цикла.

C. jejuni – микроаэрофил, растет в условиях пониженной концентрации кислорода при наличии CO_2. Для выделения из испражнений больных рекомендуется тиогликолатный агар с добавлением овечьей крови, а также антибиотиков (цефалотин, новобиоцин, бацитрацин и др.) для подавления посторонней флоры. C. jejuni растет на средах с 1% глицина. Оптимальная температура роста 42°С. На плотных питательных средах образуется два типа колоний: небольшие круглые, приподнятые, с блестящей поверхностью и плоские, неправильной формы более крупные колонии. Рост угнетается при добавлении в среду левомицетина, стрептомицина, эритромицина, тетрациклина.

C. jejuni имеет сложную антигенную структуру, с помощью реакции агглютинации установлено наличие нескольких сероваров.

C. jejuni обнаруживается в кишечном тракте крупного рогатого скота, свиней, овец, цыплят, индеек и диких птиц, выделяется также из плаценты овец после аборта. Описаны случаи заболевания собак. Человек заражается, по-видимому, через загрязненные продукты, в частности при употреблении непастеризованного молока.

Патогенез болезни изучен очень мало. У возбудителя энтерита не удалось обнаружить ни термолабильного, ни термостабильного энтеротоксина. В связи с тем что энтерит всегда сопровождается септицемией, полагают, что возбудитель обладает способностью пенетрировать слизистую оболочку кишечника. Инкубационный период продолжается 2–5 дней, у больных отмечаются сильная боль в животе и явления энтерита. В жидком стуле – присутствие свежей крови. Основу лабораторной диагностики составляют бактериологическое исследование и определение наличия антител в крови.

Спириллы рода Spirillum сем. Spirillaceae являются жесткими, спирально извитыми подвижными микроорганизмами. Обладают жгутиками, расположенными в виде пучка на одном или обоих концах клетки. Патогенным для человека видом этого рода является Spirillum minor. Микроорганизмы представляют собой короткие толстые палочки длиной 3–5 мкм и шириной 0,2–0,5 мкм, имеют 2–3 изгиба, подвижны за счет наличия пучков жгутиков на обоих концах. Грамотрицательны. На искусственных питательных средах не культивируются, поэтому их биологические свойства изучены слабо.

Спириллы – естественные паразиты крыс, патогенны также для мышей и морских свинок.

Spirillum minor является возбудителем содоку – болезни укуса крыс. Болезнь характеризуется несколькими приступами лихорадки, воспалением в месте укуса, поражением лимфатических узлов; сопровождается эритематозно-папулезной сыпью. Прогноз благоприятный.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении возбудителя в патологическом материале при изучении в темном поле и на заражении чувствительных животных патологическим материалом или кровью больного, взятой во время приступа.

РИККЕТСИИ

Риккетсии — мелкие грамотрицательные микроорганизмы, объединенные в порядок Rickettsiales, который включает три семейства: Rickettsiaceae, Bartonellaceae, Anaplasmataceae. Открыты Г. Риккетсом в 1909 г. при изучении этиологии лихорадки Скалистых гор.

Среди этой группы микроорганизмов имеются облигатно паразитические виды, патогенные для человека, животных и членистоногих.

Некоторые риккетсии, обитающие в организме насекомых, являются мутуалистами и считаются необходимыми для жизни хозяина. Для человека из представителей порядка Rickettsiales патогенны риккетсии родов Rickettsia, Rochalimeae, Coxiella сем. Rickettsiaceae, а также единственный вид сем. Bartonellaceae.

Риккетсии сем. Rickettsiaceae имеют палочковидную или кокковидную форму, часто плеоморфны, не имеют жгутиков, строение клеточной стенки во многом сходно со строением клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Риккетсии рода Rickettsia сем. Rickettsiaceae не культивируются на питательных средах в отсутствие клеток хозяина, т. е. в осуществлении метаболических функций они зависимы от хозяина. Однако они обладают и собственной метаболической активностью: способны усваивать некоторые соединения, главным из которых является глутамат, окисляемый через образование дикарбоновых кислот. Глюкозу не используют, они способны образовывать АТФ, их дыхательная цепь во многих отношениях сходна с дыхательной цепью других прокариотов. Риккетсии не могут синтезировать НАД и в этом полностью зависимы от хозяина.

В клетке хозяина каждый вид риккетсий характеризуется способностью размножаться только в определенных местах (табл 28).

Заболевания, вызываемые риккетсиями сем. Rickettsiaceae, называются риккетсиозами, они распространены во всех странах мира. На основании свойства возбудителя, клинической картины болезни и по ряду других признаков все риккетсиозы разделены на 5 групп (см. табл. 28). Эпидемический сыпной тиф и волынская лихорадка являются эпидемическими антропонозами. Другие риккетсиозы относятся к эндемическим зоонозам с природной очаговостью.

Важное значение в проявлении патогенных свойств риккетсий имеет их способность образовывать токсин. Риккетсии обладают специфическими антигенами, в значительной степени сходными с антигенами некоторых протеев — протеями OX_{19}, OX_2 и OX_K. Способность протея OX_{19} агглютинироваться сыворотками больных эпидемическим сыпным тифом отмечена впервые Э. Вейлем и А. Феликсом, их именами названа эта реакция. Ранее реакция Вейля — Феликса широко использовалась для диагностики сыпного тифа и других риккетсиозов. По мере накопления фактического материала было установлено, что нередко при достаточно ясной клинической картине реакция отрицательная. В настоящее время этой реакцией не пользуются.

Возбудитель эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля — Цинссера

Эпидемический сыпной тиф — острая инфекционная болезнь. Возбудителем является Rickettsia prowazekii. Важное значение в установлении этиологии болезни имели исследования Г. Риккетса в 1909—1910 гг. и С. Провацека в 1913 г., которые погибли, пытаясь разрешить эту проблему. Эти исследования были завершены Г. Роша-Лима, установившим, что возбудителем эпидемического сыпного тифа являются микроорганизмы, обнаруженные Г. Риккетсом и С. Провацеком и названные в их память.

Таблица 28. **Общая характеристика некоторых риккетсиозов**

Наименование группы	Возбудители	Особенности паразитирования	Переносчики возбудителей	Источник инфекции	Наименование болезни
Группа сыпного типа	R. prowazekii	Размножаются в цитоплазме эндотелия сосудов	Платяная и головная вши	Больной человек	Эпидемический сыпной тиф
	R. typhi	То же	Крысиные блохи, крысиная вошь	Крысы, мыши	Эндемический (крысиный, блошиный) сыпной тиф
Группа клещевых пятнистых лихорадок	R. conorii	Размножаются в цитоплазме и в ядре	В основном собачий клещ	Южный собачий клещ	Марсельская лихорадка
	R. sibirica	То же	Иксодовые клещи	Грызуны (полевые мыши, суслики и др.)	Североазиатский риккетсиоз
	R. akari	То же	Гамазовые клещи	Домовая мышь, черные и серые крысы	Везикулезный (осповидный) риккетсиоз
Группа цуцугамуши	R. tsutsugamushi	Размножаются в цитоплазме	Краснотелковые клещи	Грызуны, сумчатые, насекомоядные	Лихорадка цуцугамуши
Группа лихорадки Ку	Coxiella burnetii	Размножаются в вакуолях клеток	Иксодовые, некоторые аргасовые и гамазовые клещи	Многие виды диких домашних животных	Лихорадка Ку
Группа пароксизмальных риккетсиозов	Rochalimeae quintana	Внеклеточный паразитизм	Платяная вошь	Больной человек, носитель	Возбудитель волынской, или пятидневной, лихорадки

Болезнь Брилля является острой циклической эпидемической болезнью. Она представляет собой эндогенный рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий нередко многие годы спустя. Впервые болезнь описал Н. Брилл, а исследования Н. Цинссера и Р. Кастанеды в 1933 г. показали, что возбудителем ее также является R. prowazekii.

Морфология и физиология. Риккетсии Провацека чаще всего имеют форму мелких кокков и небольших палочковидных клеток, могут образовывать и нитевидные формы. Средние размеры клеток: длина 0,8 — 2 мкм, иногда 4 мкм, ширина 0,3 — 0,6 мкм. Грамотрицательны, по способу Здродовского окрашиваются в красный цвет.

Риккетсии Провацека размножаются бинарным делением только в цитоплазме клеток хозяина, на питательных средах не растут. Хорошо размножаются в клетках эпителия желточного мешка, куриного эмбриона, а также в культурах клеток куриного эмбриона, почки обезьяны и некоторых других (рис. 72, см. на цветн. вкл.). Время деления клеток при размножении в курином эмбрионе в фазе наиболее быстрого роста около 8 ч. Пищевые потребности для роста вне клеток хозяина неизвестны. Температурный оптимум при культивировании в курином эмбрионе 35°С. Максимальное накопление риккетсий в курином эмбрионе наблюдается непосредственно перед гибелью эмбриона, наступающей на 6—13-й день в зависимости от инфицирующей дозы. При культивировании риккетсий в культурах клеток фибробластов куриного эмбриона на 8 — 10-й день образуются бляшки.

Антигены. Риккетсии Провацека содержат два антигена. Один из них расположен в поверхностных слоях клетки, его удается отделить при обработке взвеси клеток риккетсий эфиром. Поэтому он получил название растворимого антигена. Этот антиген термостабилен, по химическому составу это липидополисахаридобелковый комплекс. Этот антиген не является видоспецифическим. Такой же антиген имеется у R. typhi — возбудителя крысиного сыпного тифа. Полисахарид растворимого антигена сходен с полисахаридом О-антигена протея OX_{19}, который долгое время использовался в качестве диагностикума в реакции агглютинации с сыворотками больных. Помимо антигенной активности, растворимый антиген обладает иммуногенными свойствами и является протективным антигеном риккетсий Провацека.

Второй антиген расположен в клетках более глубоко, не растворяется в эфире и является термолабильным. Этот антиген видоспецифичен, химически представляет собой белково-полисахаридный комплекс.

Токсинообразование и патогенность. Риккетсии Провацека, как и многие другие риккетсии, образуют токсин, который тесно связан с телом клетки и в чистом виде не получен. Токсин быстро разрушается при нагревании, при комнатной температуре разрушается через несколько часов. Нестабильность токсина и особенно его чувствительность к нагреванию дают возможность предположить, что он является белком. Белковую природу токсина подтверждает появление у больных антитоксинов, способных нейтрализовать токсин. Реакция нейтрализации является специфической реакцией, позволяющей дифференцировать риккетсии Провацека от других видов риккетсий.

К риккетсиям Провацека восприимчивы морские свинки, белые мыши, обезьяны.

Экология и распространение. Среда обитания риккетсий Провацека — организм человека и переносчиков — платяной и головной вшей. Источник инфекции — только больной человек, кровь которого заразительна примерно 20 дней начиная с последних дней инкубационного периода. Вошь, насосавшись крови больного сыпным тифом, способна передавать возбудителя болезни только через 5—6 дней. Риккетсии размножаются в эпителиальных клетках кишечника вши, при разрушении клеток эпителия попадают в кишечник и выделяются с фекалиями. Вошь сохраняет свою заразительность до конца жизни, но не передает риккетсий трансовариально. В условиях неблагоприятного санитарно-гигиенического состояния населения во время войн, массового переселения, скученности, когда возможна завшивленность людей, создается эпидемиологическая цепь человек — вошь — человек. У части переболевших допускается длительное носительство риккетсий с возможным последующим рецидивом и возникновением повторного сыпного тифа, или болезни Брилля.

Резистентность. Риккетсии Провацека быстро гибнут во влажной среде, но длительно сохраняются в высушенном состоянии. В сухих фекалиях вшей риккетсии остаются жизнеспособными несколько дней, а по некоторым данным, при комнатной температуре риккетсии сохраняются в течение нескольких месяцев. К нагреванию, особенно во влажной среде, риккетсии очень чувствительны, но достаточно устойчивы к действию низких температур. Чувствительны к действию различных дезинфицирующих средств: 0,25% раствора формалина, 0,5% раствора фенола и др. Рост риккетсий Провацека при выращивании в курином эмбрионе подавляется хлортетрациклином и другими антибиотиками тетрациклинового ряда, левомицетином, эритромицином. Сульфаниламиды рост риккетсий не ингибируют.

Патогенез. Для возникновения болезни риккетсии Провацека должны попасть в кровь человека. Еще в 1896 г. О. О. Мочутковский опытами на себе доказал, что возбудитель сыпного тифа находится в крови больного. В 1909 г. Ш. Николь и сотр. в экспериментах на обезьянах установили, что сыпной тиф передается платяными вшами.

Зараженная вошь, попав на кожу здорового человека, с фекалиями выделяет большое количество риккетсий, которые через повреждения кожи, возникающие при расчесах, попадают во внутреннюю среду организма. Проникнув в кровь, риккетсии Провацека адсорбируются на поверхности эпителия сосудов, затем проникают внутрь клетки, после чего начинается их размножение в цитоплазме. В конечном итоге клетки разрушаются, риккетсии попадают в ток крови и попадают в новые клетки. До тех пор пока не наступит достаточного насыщения организма риккетсиями и токсином, клинических проявлений не наблюдается. Инкубационный период при сыпном тифе равен в среднем 12—14 дней. Риккетсии обнаруживаются в организме больного в течение всего лихорадочного периода.

Для сыпного тифа характерно поражение сосудов, особенно мелких, во многих органах. В более выраженной форме эти изменения обнаруживаются в центральной нервной системе и особенно в головном мозге. Поражение кожных покровов выражается в виде гиперемии и обильной розеолезно-петехиальной сыпи. Болезнь характеризуется

высокой температурой, интоксикацией, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, а также некоторых других органов. По тяжести течения различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Возможны стертые формы. Летальность при сыпном тифе в отдельные эпидемии составляла 6 — 14%, иногда выше.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется достаточно стойкий и длительный антимикробный и антитоксический иммунитет. В крови обнаруживаются агглютинины, комплементсвязывающие антитела и антитела, нейтрализующие токсин. Токсиннейтрализующие антитела появляются рано, на 4—6-й день болезни, и сохраняются в течение многих лет.

Во время острой риккетсиозной инфекции характерно образование IgM, в период реконвалесценции в основном обнаруживаются IgG. При повторном сыпном тифе, или болезни Брилля, вне зависмости от периода болезни в крови определяются IgG, что помогает дифференцировать эпидемический сыпной тиф от болезни Брилля.

Лабораторная диагностика. Используют различные серологические реакции: связывания комплемента, агглютинации с риккетсиями Провацека (РАР), непрямой гемагглютинации. Предварительная обработка сыворотки больного соединениями, разрушающими дисульфидные связи IgM (2-меркаптоэтанол или др.), дает возможность дифференцировать первичный сыпной тиф от болезни Брилля.

Высокой чувствительностью и специфичностью обладает реакция нейтрализации токсина риккетсий. Реакцию ставят на мышах с применением в качестве токсина определенной дозы взвеси живых риккетсий и соответствующего разведения иммунной сыворотки. Однако ввиду сложности постановки в практических лабораториях реакция не применяется. Высокоспецифичным методом идентификации риккетсий является люминесцентно-серологический.

В ряде случаев, в основном в исследовательских целях, используют метод воспроизведения экспериментальной инфекции на животных. Наиболее чувствительным экспериментальным животным считается морская свинка. При заражении самцов возбудитель эпидемического сыпного тифа вызывает только лихорадку без возникновения периорхита.

Профилактика. В комплекс профилактических мероприятий входит борьба с завшивленностью населения и повышение его санитарной культуры, санитарная обработка в очаге в случае возникновения сыпного тифа и наблюдение за контактировавшими лицами с измерением у них температуры тела, обязательная госпитализация больных.

В настоящее время разработана химическая сыпнотифозная вакцина, представляющая собой очищенный и концентрированный поверхностный антиген риккетсий Провацека.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов, составляющих основу лечения, применяются антибиотики тетрациклинового ряда, а также левомицетин.

Возбудитель эндемического (крысиного) сыпного тифа

Возбудителем эндемического сыпного тифа — спорадической доброкачественной острой инфекционной болезни — является Rickettsia

typhi. Возбудитель открыт в 1928 г. Х. Музером. По своим биологическим свойствам во многих отношениях сходен с риккетсиями Провацека.

Риккетсии эндемического сыпного тифа по морфологии менее полиморфны, чем риккетсии Провацека. Они представляют собой мелкие палочки и кокковидные клетки длиной 0,7—1,3 мкм и шириной 0,35 — 0,6 мкм; редко образуют нитевидные клетки. Как и все риккетсии, грамотрицательны, по способу Здродовского окрашиваются в красный цвет.

Риккетсии эндемического сыпного тифа хорошо размножаются в курином эмбрионе и некоторых культурах клеток. При выращивании в культуре клеток куриного эмбриона, так же как и риккетсии Провацека, образуют бляшки. Оптимальная температура роста при культивировании риккетсий в курином эмбрионе 35°С.

R. typhi имеют два типа антигенов. Один из них термостабильный, экстрагируемый эфиром, общий с риккетсиями Провацека. Другой — термолабильный, не растворяется эфиром, специфический для данного вида риккетсий. Наличие видоспецифического антигена позволяет дифференцировать риккетсии эндемического сыпного тифа от риккетсий Провацека.

Возбудитель образует токсин, тесно связанный с телом клетки и не продуцируемый в окружающую среду. Токсин по антигенной структуре отличен от токсина риккетсий Провацека, что выявляется в реакции нейтрализации.

Эндемический сыпной тиф является зоонозной инфекцией, распространенной среди мелких диких грызунов — серых и черных крыс и мышей. Экологически возбудитель связан с организмом этих животных и их эктопаразитами: крысиными блохами, способными нападать на человека, крысиными вшами, не нападающими на людей, и гамазовыми клещами. Эктопаразиты заражаются при кровососании, риккетсии размножаются у них в кишечнике и выделяются с фекалиями. Циркуляция риккетсий эндемического сыпного тифа происходит по цепи: крыса или мышь → крысиная блоха или крысиная вошь → крыса или мышь. Человек заражается путем втирания в кожу при расчесах фекалий блох, аэрогенно при попадании фекалий на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, а также алиментарным путем при загрязнении пищевых продуктов мочой грызунов. Эндемический сыпной тиф распространен во многих странах, эндемические очаги болезни встречаются преимущественно в портовых городах, где много мышей и крыс.

R. typhi малоустойчивы к факторам окружающей среды, но при низких температурах и в сухом состоянии могут сохраняться довольно длительное время.

Патогенез эндемического сыпного тифа сходен с патогенезом эпидемического сыпного тифа. После перенесенной болезни развивается стойкий антимикробный и антитоксический иммунитет, в определенной степени при этом создается невосприимчивость и к эпидемическому сыпному тифу.

Часто эндемический сыпной тиф клинически трудно дифференцировать от эпидемического и особенно от болезни Брилля. В связи с этим большое значение имеют лабораторные методы диагностики, в основу которых положены серологические реакции (РСК, РАР и др.). Важным в диагностике является изучение нарастания титра реакции во время болезни. При дифференциации эпидемического сыпного тифа имеет значение титр реакции с гомологичным и гетерологичным антигенами.

Для идентификации риккетсий эндемического сыпного тифа можно использовать тест нейтрализации токсина. При этом следует учитывать, что сыворотки некоторых здоровых неболевших людей могут нейтрализовать токсин. В затруднительных случаях прибегают к заражению самцов морских свинок, у которых наряду с лихорадкой развивается периорхит (так называемый скротальный феномен).

Профилактика направлена в основном на уничтожение грызунов и улучшение санитарно-гигиенических условий жизни населения.

При лечении в качестве этиотропных препаратов используют антибиотики тетрациклинового ряда.

Возбудитель марсельской лихорадки

Возбудителем марсельской лихорадки — острого доброкачественного риккетсиоза, является Rickettsia conorii. Возбудитель выделен в 1932 г. Ж. Каминопетросом и Б. Контосом из оболочек яичка морской свинки после введения ей взвеси зараженных клещей.

Морфологически R. conorii представляют собой небольшие палочки длиной 0,3 — 0,8 мкм, иногда больше; в культурах могут обнаруживаться и нитевидные клетки. Грамотрицательны, окрашиваются по способу Здродовского в красный цвет.

Возбудитель марсельской лихорадки хорошо размножается в культуре клеток, а также в желточном мешке куриного эмбриона. При размножении в монослое клеток фибробластов куриного эмбриона на 5—8-й день образуются бляшки. Оптимальная температура выращивания 32—34°С.

Отличительная особенность возбудителя марсельской лихорадки, как и всей группы возбудителей клещевых пятнистых лихорадок, — способность размножаться как в цитоплазме клетки, так и в ядре.

R. conorii обладает групповым антигеном, который экстрагируется эфиром, и видоспецифическим корпускулярным антигеном. Групповой антиген дает перекрестные реакции в РСК с иммунными сыворотками, полученными при иммунизации риккетсиями других видов группы клещевых пятнистых лихорадок.

Возбудитель марсельской лихорадки продуцирует токсин, обладающий антигенной специфичностью. Это позволяет дифференцировать данный вид риккетсий от других риккетсий в реакции нейтрализации токсина.

Марсельская лихорадка — природно-очаговый риккетсиоз, заболевания регистрируются в бассейне Средиземного моря и на побережьях Черного и Каспийского морей, а также в некоторых странах Африки.

Основной резервуар возбудителя в природе — собачий клещ и, по-видимому, собаки, а также некоторые другие клещи. Эндемичность марсельской лихорадки объясняется наличием в природных очагах спонтанно зараженных клещей. У клещей установлена трасовариальная передача, риккетсиями заражены как взрослые клещи, так и личинки и нимфы.

Человек заражается при укусе клещом, а также при втирании инфицированного клеща. На месте укуса или втирания риккетсий развивается так называемый первичный аффект, представляющий собой участок воспаления с быстро развивающимся некрозом в центре. Появление

первичного аффекта является следствием размножения риккетсий и действия их токсина. Из места первичного поражения риккетсии через регионарные лимфатические узлы диссеминируют по организму, вызывая изменения мелких сосудов. В крови больного риккетсии обнаруживаются в течение всего лихорадочного периода.

После болезни развивается стойкий антимикробный и антитоксический иммунитет, повторная заболеваемость не наблюдается. При этом создается иммунитет и к другим инфекциям, вызываемым риккетсиями группы пятнистой клещевой лихорадки.

Основу лабораторной диагностики составляет серологический метод; наиболее широко используются реакция связывания комплемента, а также реакция непрямой гемагглютинации. Комплементсвязывающие антитела появляются рано и сохраняются длительное время. РНГА вскоре после выздоровления, как и при других риккетсиозах, становится отрицательной и не пригодна для ретроспективного диагноза. Для диагностики используется и иммунофлюоресцентный метод. Перспективным в диагностике является учет показателей клеточного иммунитета. Один из методов — реакция торможения миграции макрофагов. Она используется для оценки состояния гиперчувствительности замедленного типа. При заражении экспериментальных животных возбудителем марсельской лихорадки эта реакция появляется раньше, чем комплементсвязывающие антитела. Для идентификации R. conorii, так же как и при других риккетсиозах, можно в специальных лабораториях использовать тест нейтрализации токсина в опытах на мышах, а также заражение возбудителем самцов морской свинки, у которых развиваются лихорадка и периорхит.

Профилактика болезни сводится в основном к обработке собак, у которых выявлены клещи, а также уничтожению клещей в местах их обитания. При лечении используются антибиотики тетрациклинового ряда и левомицетин.

Возбудитель клещевого сыпного тифа Северной Азии (североазиатского риккетсиоза)

Клещевой сыпной тиф Северной Азии — острый доброкачественный риккетсиоз. Возбудитель — Rickettsia sibirica, индентифицирован как самостоятельный вид риккетсий, относящийся к группе клещевых пятнистых лихорадок.

R. sibirica морфологически характеризуется выраженным полиморфизмом с наличием всех форм, характерных для риккетсий. В культурах преобладают палочковидные клетки длиной 0,7—2,5 мкм и больше, реже встречаются кокковидные и нитевидные формы. Риккетсии хорошо окрашиваются фуксином по методу Здродовского, грамотрицательны.

Возбудитель клещевого сыпного тифа хорошо размножается в курином эмбрионе и культурах клеток. При размножении в культуре клеток куриного эмбриона на 5—8-й день образуются бляшки. Оптимальная температура культивирования риккетсий в курином эмбрионе 32—34°С. Размножение возбудителя в клетках происходит как в цитоплазме, так и в ядре с преимущественной локализацией делящихся риккетсий в ядре.

Риккетсии клещевого сыпного тифа, как и другие риккетсии, имеют два антигена: растворимый и корпускулярный. Они образуют токсин, связанный с телом клетки, его удается выделить только после разрушения клеток. Токсин обладает антигенной специфичностью, что позволяет идентифицировать риккетсии клещевого сыпного тифа в реакции нейтрализации с сыворотками иммунизированных морских свинок.

Клещевой сыпной тиф Северной Азии является природно-очаговым риккетсиозом. Очаги болезни установлены в Красноярском, Хабаровском, Приморском, Алтайском краях, Иркутской, Тюменской областях и других районах. Резервуаром возбудителя в природе являются мелкие грызуны: полевая, домашняя и лесная мыши, суслики, бурундуки и др., иксодовые клещи. У клещей установлена трансовариальная передача риккетсий. Грызуны инфицируются при укусе клещами, клещи могут нападать на некоторых птиц и передавать им риккетсии.

Человек заражается при укусе клещей. Заболеваемость в основном отмечается в сельских районах, но регистрируется и у жителей городов, расположенных в эндемичных районах.

На месте укуса у большинства больных образуется первичный аффект, в котором происходит размножение риккетсий. Из первичного аффекта риккетсии проникают в регионарные лимфатические узлы, из пораженных лимфатических узлов попадают в кровь и размножаются в эндотелии сосудов, в конечном итоге возникают риккетсиемия и токсемия. Инкубационный период в среднем равен 3—7 дням. Болезнь, как правило, сопровождается образованием сыпи. После болезни развивается прочный иммунитет, повторных заболеваний не наблюдается.

Основной метод лабораторной диагностики — серологический. Из серологических реакций применяются реакции связывания комплемента и непрямой гемагглютинации. Реакции ставят как с гомологичным антигеном, так и с гетерологичными, в основном для дифференциации болезни от марсельской лихорадки, везикулезного риккетсиоза и сыпного тифа. При идентификации возбудителя клещевого сыпного тифа может быть использована реакция нейтрализации токсина. В затруднительных случаях при нетипичной клинической картине и неопределенных результатах серологических реакций для выделения риккетсий используют биологическую пробу. Для этого заражают самцов морской свинки, у которых развиваются лихорадка и периорхит, а в оболочках яичка обнаруживаются риккетсии.

Профилактика сводится в основном к индивидуальной защите от нападения клещей. В качестве этиотропных препаратов при лечении применяют антибиотики тетрациклинового ряда.

Возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза

Возбудителем осповидного, или везикулезного, риккетсиоза — острой доброкачественной болезни, характеризующейся появлением везикулезной сыпи по всему телу, является Rickettsia akari. Возбудитель открыт в США Р. Хюбнером и др. и в СССР группой исследователей

под руководством В. М. Жданова и С. М. Кулагина в конце 40-х — начале 50-х годов XIX века.

Возбудитель относится к риккетсиям группы пятнистой лихорадки. Морфологически представляет собой палочки и кокковидные клетки, хорошо окрашивающиеся по способу Здродовского и по Романовскому — Гимзе. Риккетсии культивируются в курином эмбрионе и в культурах клеток, размножаясь как в цитоплазме, так и в ядре.

По своей антигенной структуре возбудитель близок к другим риккетсиям группы пятнистой лихорадки, с риккетсиями группы сыпного тифа антигенного сходства не имеет.

Из лабораторных животных к возбудителю чувствительны морские свинки, белые мыши и крысы. У самцов морских свинок при заражении их риккетсиями везикулезного риккетсиоза возникает периорхит. При интраназальном заражении мышей у них развивается легочный риккетсиоз со значительным накоплением риккетсий в пораженных легких.

Резервуаром возбудителя в природе являются мышевидные грызуны и гамазовые клещи, у клещей риккетсии передаются трансовариально. Случаи болезни у человека регистрировались в США, Центральной Африке и в СССР. Человек заражается при укусе клеща. На месте укуса, как и при других риккетсиозах группы пятнистой лихорадки, возникает первичный аффект. Попав в кровяное русло, риккетсии размножаются в эндотелии мелких сосудов, вызывая их поражение. Характерный симптом болезни — появление сыпи папулезно-везикулезного характера. После болезни развивается длительный иммунитет, повторных заболеваний не описано.

В лабораторной диагностике применяются серологические реакции, в основном реакция связывания комплемента; для выделения возбудителя заражают морских свинок или мышей кровью больного. Профилактика осуществляется путем уничтожения грызунов и клещей.

Возбудитель лихорадки цуцугамуши

Лихорадка цуцугамуши является острым риккетсиозом, вызываемым Rickettsia tsutsugamushi. Возбудитель изучен и описан японскими исследователями Н. Хаяши в 1920 г. и М. Нагайо и соавт. в 1930 г.

Морфология и физиология. По биологическим свойствам риккетсии, вызывающие лихорадку цуцугамуши, отличаются от риккетсий групп сыпного тифа и клещевых пятнистых лихорадок. Они имеют палочковидную и кокковидную форму, часто расположены попарно. Величина клеток колеблется от 0,8—1,5 мкм в длину и 0,3—0,5 мкм в ширину. Клетки хорошо окрашиваются по Романовскому — Гимзе в темно-пурпурный цвет; в отличие от всех других риккетсий при окраске по способу Здродовского обесцвечиваются при обработке слабой кислотой. Хорошо размножаются в желточном мешке куриного эмбриона и в культурах клеток фибробластов куриного эмбриона, лимфобластов и фибробластов мышей и др. Риккетсии размножаются только в цитоплазме, локализуясь в основном в околоядерной зоне. При культивировании риккетсий в клетках фибробластов куриного эмбриона образуются бляшки. Оптимальная температура культивирования в куриных эмбрионах 35°С.

Антигены. Для риккетсий цуцугамуши, как и для других риккетсий, характерно наличие двух антигенов — растворимого и корпускулярного. По антигенной структуре риккетсии цуцугамуши неоднотипны, они разделяются на сероварианты, основными из них являются сероварианты Karp, Gilliam, Kato.

Токсинообразование и патогенность. Риккетсии цуцугамуши образуют токсин, тесно связанный с телом клетки. По патогенным свойствам риккетсии значительно различаются: одни штаммы высокопатогенны, другие вызывают легко протекающую инфекцию. Вариабельность патогенных свойств выявляется при изучении риккетсий в эксперименте, а также в клиническом течении болезни у разных людей: наблюдаются очень тяжелые формы с высокой летальностью и легкие, протекающие инаппарантно. Из лабораторных животных к риккетсиям цуцугамуши наиболее чувствительны мыши; при интраперитонеальном заражении у них обнаруживается асцит. У морских свинок инфекция воспроизводится нерегулярно, у них отмечаются лихорадка и образование асцита; периорхита у самцов не возникает.

Экология и распространение. Лихорадка цуцугамуши является природно-очаговым риккетсиозом, распространена в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Австралии, в СССР — на Дальнем Востоке. Резервуаром инфекции и переносчиком являются клещи-краснотелки, дополнительным резервуаром инфекции могут быть прокормители клещей — мелкие грызуны, сумчатые и насекомоядные. У краснотелковых клещей на теплокровных животных и человека способны нападать только личинки, заражающиеся при кровососании грызунов, в крови которых находятся риккетсии. Зараженные личинки передают риккетсии взрослым клещам через все стадии цикла развития, т. е. происходит трансстадийная передача возбудителя. Взрослые клещи в свою очередь способны передавать риккетсии потомству трансовариально. Заражение человека происходит в результате нападения личинок, т. е. заражение возможно в местах их обитания, чем и определяется очаговость болезни.

Риккетсии цуцугамуши, как и другие риккетсии, неустойчивы к факторам окружающей среды. Они быстро погибают при комнатной температуре, при нагревании до 50°С инактивируются через 10 мин, чувствительны к дезинфицирующим средствам, быстро погибают в 0,1% растворе формалина и в 0,5% растворе фенола. Риккетсии чувствительны к антибиотикам группы тетрациклина, левомицетину и эритромицину.

Патогенез. На месте укуса личинки развивается первичный аффект, возникающий еще до конца инкубационного периода, продолжающегося примерно 7—14 дней. Из первичного очага риккетсии проникают в регионарные лимфатические узлы, вследствие чего возникают регионарный лимфангоит и лимфаденит. Из пораженного лимфатического узла риккетсии попадают в кровь и размножаются в эндотелиальных клетках сосудов. В конечном итоге развиваются риккетсиемия и риккетсиозная интоксикация. В этой стадии возможно возникновение полиаденита. Как и при других риккетсиозах, при лихорадке цуцугамуши поражаются мелкие сосуды, отмечается развитие реактивно-аллергических реакций и сыпи.

Иммунитет. После перенесенной болезни развивается непродолжительный иммунитет, носящий строго специфический характер; перекрестных иммунологических реакций с другими риккетсиями не отмечается. Нестойкость иммунитета, а иногда и его штаммоспецифичность в определенной степени объясняются вариабельностью антигенных и иммуногенных свойств риккетсий цуцугамуши.

Лабораторная диагностика. Основным методом лабораторной диагностики является серологический. При лихорадке цуцугамуши не утратила своего значения реакция агглютинации с протеем OX_K. Агглютинины появляются с конца 2-й недели болезни, на 5—6-й неделе они уже не определяются. Более специфичный метод — реакция связывания комплемента. Для выделения возбудителя из крови больных заражают белых мышей.

Профилактика. В основном сводится к индивидуальной защите от нападения клещей и ликвидации мест их выплода. Для специфической профилактики предложена вакцина.

Лечение. Этиотропными антибиотиками являются левомицетин и антибиотики группы тетрациклина.

Возбудитель волынской, или пятидневной, лихорадки

Волынская, или пятидневная, лихорадка — доброкачественное инфекционное заболевание. Вызывается Rochalimaea quintana — риккетсиями единственного вида рода Rochalimaea. Возбудителя впервые обнаружил Х. Тёпфер в 1916 г. во вшах, кормившихся на больных волынской лихорадкой.

Морфологически возбудитель сходен с другими риккетсиями, представляет собой палочковидные клетки длиной 1—1,6 мкм и шириной 0,2—0,5 мкм. Клетки грамотрицательны, как и большинство других риккетсий, по методу Здродовского окрашиваются в красный цвет.

Особенностью риккетсий рода Rochalimaea является характер их паразитирования, в отличие от других риккетсий они в организме хозяина размножаются внеклеточно. Растут на сложных питательных средах, состоящих из кровяного агара с добавлением лошадиной сыворотки и лизированных эритроцитов лошади, а также в жидкой среде, содержащей фетальную сыворотку теленка. На плотной питательной среде при первичном выделении культуры на 12—14-й день вырастают мелкие колонии, при пересевах колонии появляются на 2—3-й день. Оптимальная температура роста 37°С.

Антигенная структура R. quintana изучена мало. Есть данные, указывающие на наличие у них корпускулярного и растворимого антигенов.

Источником и резервуаром инфекции является человек, больной или переболевший. После выздоровления риккетсии длительно сохраняются в организме и обнаруживаются в крови. Переносчик возбудителя — платяная вошь, для которой возбудитель волынской лихорадки непатогенен, в связи с чем риккетсии сохраняются у вшей пожизненно. Риккетсии не передаются трансовариально, размножаются в просвете кишечника вшей и выделяются с фекалиями. Инфицирование человека происходит при втирании фекалий вшей при расчесах. Распространение

инфекции среди людей возможно в условиях скученности и завшивленности. Эпидемии волынской лихорадки наблюдались в войсках во время первой мировой войны.

Болезнь характеризуется перемежающейся лихорадкой, подъемы температуры в типичных случаях повторяются через 5 дней. В отличие от возвратного тифа, для которого характерно исчезновение возбудителя из крови при снижении температуры, при волынской лихорадке риккетсии обнаруживаются в крови и в межприступный период; они длительное время не исчезают и после выздоровления. Иммунитет при волынской лихорадке непродолжительный, возможны повторные заболевания.

Для лабораторной диагностики применяется реакция связывания комплемента, в затруднительных случаях рекомендуется метод выделения риккетсий путем заражения вшей, так как у лабораторных животных экспериментальную инфекцию воспроизвести не удается.

Клещевой пароксизмальный риккетсиоз — острая доброкачественно протекающая болезнь. Вызывается, так же как и волынская лихорадка, Rochalimaea quintana. Этиология заболевания установлена Н. Н. Сиротининым и сотр. в 1945 г. Резервуаром риккетсий являются иксодовые клещи и полевки, переносчиком — иксодовые клещи.

Возбудитель лихорадки Ку

Возбудителем лихорадки Ку — острой инфекционной болезни является Coxiella burnetii. Болезнь впервые описана в 30-х годах XIX века в Австралии, а затем и в других странах. Болезнь получила название «Ку-лихорадка» по начальной букве английского слова «Query» — неясный. Возбудителя болезни впервые идентифицировали как риккетсии Ф. Бернет и М. Фриман. Возбудитель Ку-лихорадки относится к роду Coxiella сем. Rickettsiaceae.

Морфология и физиология. Возбудитель лихорадки Ку морфологически представляет собой палочковидные клетки длиной 0,4—1 мкм, иногда расположенные попарно, а также сферические клетки 0,3—0,4 мкм в диаметре. Клетки грамотрицательны, хорошо окрашиваются по Романовскому — Гимзе в иссиня-пурпурный цвет, по Здродовскому — в красный.

Риккетсии Бернета не растут на питательных средах, хорошо размножаются в куриных эмбрионах и в культурах клеток куриных и мышиных фибробластов и др., наибольшее количество риккетсий удается получить при культивировании их в куриных эмбрионах. Оптимальная температура роста 35°С. Риккетсиям Бернета, как и другим риккетсиям, присуще бинарное деление, хотя и предполагается наличие у них определенного цикла развития. Внутри клеток хозяина они размножаются почти исключительно в вакуолях.

Антигены. Риккетсии Бернета содержат два антигена — I фазы и II фазы. Антиген I фазы является поверхностным полисахаридом, антиген II фазы расположен в клетках более глубоко, его химическая природа неизвестна. У риккетсий, выделенных из организма больного или инфицированного животного, определяется антиген I фазы. Риккетсии, длительно культивируемые в курином эмбрионе, утрачивают способность образовывать антиген I фазы, у них выявляется только

антиген II фазы. Однако достаточно одного пассажа через организм морской свинки для восстановления способности синтезировать антиген I фазы.

Способность к образованию токсина у риккетсий Бернера пока не доказана.

Экология и распространение. Лихорадка Ку распространена практически повсеместно и не зарегистрирована только в отдельных странах (Финляндия, Швеция, Норвегия, Дания, некоторые страны Западной Африки, Южной Америки и др.). В СССР болезнь не выявлена только в отдельных областях.

Лихорадка Ку является зоонозной инфекцией с природной очаговостью. Различают природные очаги (первичные) и сельскохозяйственные (вторичные). В природных очагах естественно заражены многие виды иксодовых и некоторых других клещей, риккетсии обнаруживаются у многих диких грызунов и других животных, а также у птиц. У многих клещей отмечены трансовариальная передача риккетсий. Следовательно, в природных очагах происходит циркуляция риккетсий Бернета по цепи клещи → теплокровные животные → клещи.

В сельскохозяйственных очагах резервуаром возбудителя являются домашние животные, в основном крупный и мелкий рогатый скот. Животные заражаются либо от клещей, либо от больных животных, которые выделяют возбудителя с испражнениями. Больные животные могут выделять риккетсии также с молоком, а во время родов и с плацентой, что создает возможность инфицирования человека.

Заражение человека возможно воздушно-пылевым путем, алиментарным при употреблении в пищу молока и молочных продуктов, а также через загрязненные руки и через переносчика.

Резистентность. Риккетсии Ку-лихорадки в отличие от других видов риккетсий довольно устойчивы к факторам окружающей среды. Они длительно сохраняются в сухом виде и во влажных материалах. В сухих фекалиях клещей остаются жизнеспособными в течение нескольких месяцев, на белье — несколько дней (до 40), на линолеуме и деревянных предметах — до 2 нед. В 1% растворе карболовой кислоты они выживают в течение суток, а в 3—5% растворе погибают через несколько минут. В молоке риккетсий Бернета погибают только при его кипячении.

Патогенез. Возбудитель попадает в организм человека через слизистые оболочки или поврежденную кожу, воспалительной реакции на месте внедрения не отмечается. После проникновения риккетсий возникает так называемая малая первичная риккетсиемия. Затем возбудитель попадает в макрофаги лимфоидной ткани, в которых размножается. Разрушение макрофагов ведет к выходу риккетсий и генерализации инфекционного процесса.

Инкубационный период при Ку-лихорадке продолжается 7—30 дней. Клинически Ку-лихорадка характеризуется выраженным полиморфизмом, и поэтому по клиническим проявлениям ее часто трудно диагностировать.

Иммунитет. После выздоровления возникает прочный и длительный иммунитет.

Лабораторная диагностика. В основе лабораторной диагностики

лежат серологические реакции. Наиболее широко используются реакции связывания комплемента и агглютинации. Антитела в сыворотке больных обнаруживаются на 8—10-й день болезни, диагностическими титрами являются 1:8—1:16, нарастание титра в течение болезни подтверждает диагноз.

В РСК удается выявить антитела к антигенам I и II фаз. Положительная реакция с антигеном II фазы и отрицательная или слабоположительная реакция с антигеном I фазы указывает на текущее заболевание, положительная реакция с антигенами I и II фаз свидетельствует о перенесенном заболевании в прошлом.

Для диагностики, в основном ретроспективной, применяется постановка кожно-аллергической пробы. В сомнительных случаях рекомендуется заражение морской свинки для выделения риккетсий.

Профилактика. Проводится комплекс санитарно-ветеринарных и санитарно-противоэпидемических мероприятий. Для ухода за скотом подбирают лиц, переболевших лихорадкой Ку, или вакцинированных. Молоко в неблагополучных хозяйствах обязательно кипятят, так как пастеризация не убивает риккетсий Бернета. Хороший результат дает специфическая профилактика путем вакцинации живой вакциной М-44, предложенной П. Ф. Здродовским и В. А. Гениг. Вакцина применяется накожно.

Лечение. Этиотропными препаратами при лихорадке Ку являются антибиотики группы тетрациклина и левомицетин.

Возбудитель бартонеллеза

Бартонеллез является эндемичной тропической инфекционной болезнью. Для него характерны анемия, лихорадка, интоксикация, а в поздних стадиях — появление кожных поражений. Вызывается бартонеллез Bartonella bacilliformis (род Bartonella сем. Bartonellaceae). Возбудитель впервые обнаружен в эритроцитах больных А. Бартоном в 1905 г.

Бартонеллы — небольшие полиморфные микроорганизмы палочковидной, сферической и кольцеобразной формы. Чаще встречаются палочковидные клетки длиной 1—3 мкм и шириной 0,25—5 мкм, они могут быть изогнутыми или утолщенными на концах. Палочки на одном из концов могут иметь один или несколько жгутиков, образование которых возможно только при выращивании бартонелл на питательных средах, в тканях жгутики не образуются. Грамотрицательны, по Романовскому — Гимзе окрашиваются в красно-фиолетовый цвет.

Бартонеллы удается культивировать на полутвердом агаре с добавлением крови человека, лошади или кролика, хорошо размножаются в культурах клеток и куриных эмбрионах. Бартонеллы — строгие аэробы.

Бартонеллез встречается в западной части Южной Америки, описан очаг бартонеллеза в Судане. Источником инфекции является больной человек или носитель, переносчиком — москиты Phlebotomus. При укусе москита бартонеллы попадают в кровь, размножаются в эритроцитах и клетках селезенки, печени, костного мозга и лимфатических узлов.

Для лечения используют антибиотики пенициллин, хлорамфеникол, стрептомицин. Профилактика связана с предохранением от укусов москитов.

ХЛАМИДИИ

Хламидии — мелкие, сферической формы грамотрицательные микроорганизмы, объединенные в порядок Chlamydiales, который включает одно семейство Chlamydiaceae. Основы изучения этиологии заболеваний, вызываемых хламидиями, были заложены еще в 1907 г. Л. Гальберштедтером и С. Провачеком, которые обнаружили в соско-

бе эпителия конъюнктивы больных трахомой цитоплазматические включения. Сначала хламидии были выделены в группу крупных вирусов. Только более поздние исследования показали, что хламидии являются прокариотами.

Хламидии характеризуются облигатным внутриклеточным способом размножения и своеобразным жизненным циклом. В главе «Физиология микроорганизмов» отмечалось, что жизненный цикл хламидий составляет три основные морфологические формы. Зрелой морфологической формой, способной взаимодействовать с клетками макроорганизма, являются элементарные тельца, которые при проникновении внутрь клетки превращаются в инициальное, или ретикулярное, тельце. Инициальное тельце способно к делению и является вегетативной формой хламидий. Затем образуются промежуточные тельца, а в конце цикла — элементарные тельца. Размножение хламидий в клетке ведет к формированию микроколоний (включений). Микроколонии локализуются в цитоплазматическом пузырьке, образованном из мембраны клетки-хозяина, примерно через 40 ч после заражения.

Метаболическая активность хламидий, выделенных из клетки-хозяина, выражена слабо. Они не способны синтезировать АТФ и в этом отношении полностью зависимы от клетки, в которой развиваются. При добавлении кофакторов, в которых они нуждаются, хламидии могут катаболизировать глюкозу, что отличает их от риккетсий, а также пировиноградную или глутаминовую кислоты. Культивируются в желточном мешке куриного эмбриона и в культурах клеток (HeLa и др.). До настоящего времени еще не удавалось культивировать хламидии на питательных средах. Рост хламидий ингибируется антибиотиками тетрациклинового ряда и некоторыми другими.

Хламидии обладают специфическими антигенами — термостабильными и термолабильными. Термостабильный антиген является группоспецифическим, термолабильный — видоспецифическим. Термостабильный антиген представляет собой липогликопротеид, устойчивый к температуре 100°С.

Несмотря на то, что хламидии составляют один род Chlamydia, включающий два вида: C. psittaci и C. trachomatis, они вызывают довольно разнообразную патологию у человека, в естественных условиях патогенны для птиц и некоторых животных. У человека хламидии вызывают орнитоз, трахому, специфический конъюнктивит, венерический лимфогранулематоз.

Возбудитель орнитоза

Орнитоз человека — острая инфекционная болезнь с характерным поражением легких. Возбудитель — Chlamydia psittaci. Еще в конце XIX века для обозначения этого заболевания был предложен термин «пситтакоз» (psittacus — попугай), так как источником инфекции считали только попугаев. Впоследствии оказалось, что источником инфекции могут быть самые разные птицы и заболевание стали обозначать термином «орнитоз» (ornix — птица).

Морфология и физиология. Морфологически возбудитель представляет собой сферический тип клеток диаметром 0,2—1,5 мкм,

размер клетки зависит от стадии развития. Элементарное тельце, являющееся инфекционной формой возбудителя, имеет в диаметре 0,2—0,4 мкм, инициальное тельце (вегетативная форма возбудителя) — 0,8—1,5 мкм. Грамотрицательны, хорошо окрашиваются по Романовскому — Гимзе, элементарные тельца окрашиваются в сине-фиолетовый цвет.

В клетке-хозяине образуют микроколонии, или включения.

Экология и распространение. Орнитоз является зоонозной инфекцией, характеризующейся природной и хозяйственной очаговостью. Встречается во многих странах, распространение болезни связано с экологическими особенностями возбудителя. Источник инфекции — птицы, естественная зараженность орнитозом выявлена примерно у 140 видов птиц. Большинство из них способно заносить инфекцию на большие расстояния по пути миграции. Образованию очагов орнитоза в природе способствуют колониальный образ жизни птиц, а также механизм распространения возбудителя среди них. У большинства переболевших птиц инфекция переходит в латентную форму, которая может генерализоваться в определенных условиях (при яйцекладке и высиживании птенцов, недостатке корма и др.), сопровождаясь выделением возбудителя с носовой слизью и экскрементами. Орнитоз у птиц может распространяться как алиментарным, так и аэрогенным путем, не исключается передача через эктопаразитов. Очаги заболевания могут возникать и в птицеводческих хозяйствах, где в основном и заражается человек.

В природе отмечена естественная инфицированность некоторых видов грызунов.

Различные штаммы C. psittaci, кроме орнитоза, способны вызывать такие заболевания, как энцефаломиелиты крупного рогатого скота, пневмонии некоторых животных, артриты и др. Основными механизмами заражения человека являются воздушно-пылевой и воздушно-капельный.

Патогенез. Возбудитель орнитоза поражает эпителиальные клетки бронхов, бронхиол, клетки легких и лимфоидной ткани. Размножение возбудителя в клетках приводит в конечном итоге к их разрушению. Возбудитель проникает в кровь и затем диссеминирует в паренхиматозные органы. Может длительно сохраняться в клетках лимфоидной ткани, обусловливая в последующем рецидивы болезни. В патогенезе орнитоза имеет значение и аллергический фактор.

Иммунитет. На 4—7-й день болезни в сыворотке больных появляются антитела, выявляемые в реакции торможения гемагглютинации, несколько позже — комплементсвязывающие антитела. Они сохраняются длительно, в течение нескольких лет. Полагают, что гуморальный иммунитет при орнитозе не обеспечивает защиты от повторного заболевания. Большую роль играет клеточный иммунитет.

Лабораторная диагностика. Основой лабораторной диагностики орнитоза являются методы выделения возбудителя и обнаружения специфических антител в сыворотке больного. Из серологических реакций применяют реакции связывания комплемента, торможения гемагглютинации, а также иммунофлюоресцентный метод. Возбудитель из крови может быть выделен в первые 2 нед, из мокроты — до

3 нед. Для выделения возбудителя исследуемым материалом заражают белых мышей в мозг или куриные эмбрионы — в желточный мешок. В мазках-отпечатках мозга или желточных мешков обнаруживают включения, которые выявляются после окраски акридиновым оранжевым по методу Романовского — Гимзы.

Хороший результат дает постановка кожно-аллергической пробы со специфическим аллергеном. Положительные реакции у больных могут отмечаться уже на 2—3-й день болезни.

Профилактика. Профилактика орнитоза достигается предупреждением заноса инфекции в птицехозяйства, мерами личной профилактики и другими мероприятиями, регламентированными соответствующей инструкцией. В очагах инфекции для профилактики орнитоза у людей используют антибиотики тетрациклинового ряда (экстренная профилактика), в настоящее время разработана инактивированная тканевая вакцина.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов применяют антибиотики тетрациклинового ряда.

Возбудитель трахомы

Трахома (trachys — шероховатый, неровный) — специфический заразный кератоконъюнктивит, протекающий, как правило, хронически; часто заканчивается рубцеванием конъюнктивы. Вызывается Chlamidia trachomatis.

Морфология и физиология возбудителя в целом сходны с таковыми возбудителя орнитоза. Особенностью возбудителя трахомы является способность при развитии в цитоплазматических пузырьках клетки-хозяина образовывать компактные микроколонии (включения), не имеющие в отличие от микроколоний возбудителя орнитоза тенденции прорываться в цитоплазму. При развитии микроколонии образуются окрашивающиеся йодом углеводы. Впервые наличие включений, или микроколоний, в соскобе эпителия конъюнктивы больных трахомой были описаны в 1907 г. Л. Гальберштедтером и С. Провацеком.

C. trachomatis культивируется в желточном мешке куриного эмбриона и в культурах клеток позвоночных животных, особенно хорошо развивается в культурах мышиных клеток. Рост хламидий трахомы подавляется натрия сульфадиазином.

Трахомой болеет только человек, источником инфекции является тоже больной человек. Заражение происходит через грязные руки, общее полотенце и т. п. Наиболее заразны больные на ранних стадиях заболевания при наличии конъюнктивального отделяемого. Распространению трахомы способствуют антисанитарные условия.

Основной метод лабораторного диагноза — выявление включений в материале от больного.

Профилактика трахомы включает улучшение санитарно-гигиенических условий, своевременное выявление больных и их планомерное лечение. Для лечения применяются антибиотики тетрациклинового ряда, макролидные антибиотики и др., а также сульфаниламиды.

Конъюнктивит с включениями, или бленнорея с включениями, вызывается некоторыми штаммами Clamidia trachomatis.

При конъюнктивите с включениями в пораженных клетках, так же

как и при трахоме, обнаруживаются микроколонии возбудителя (включения). Такие же включения выявляются при конъюнктивите взрослых (конъюнктивит купальщиков).

У новорожденных болезнь характеризуется острым гнойным конъюнктивитом, сопровождающимся папиллярной гипертрофией. Заболевание у взрослых чаще проявляется в виде острого фолликулярного конъюнктивита. После выздоровления каких-либо изменений конъюнктивы или роговицы не отмечается.

Источником инфекции конъюнктивита новорожденных являются матери, заражение новорожденных происходит во время родов. Взрослые заражаются во время купания в нехлорированной воде.

Лечение проводится антибиотиками тетрациклинового ряда и сульфаниламидами.

МИКОПЛАЗМЫ

Отличительной от всех прокариотов особенностью микоплазм является отсутствие клеточной стенки. Этот признак позволил выделить микоплазмы в самостоятельный класс Mollicutes.

Класс включает порядок Mycoplasmatales, состоящий из двух семейств — Mycoplasmataceae, в состав которого входят патогенные для животных и человека виды, и Acholeplasmataccae. В состав сем. Mycoplasmataceae, по классификации Берги, входит один род — Mycoplasma. В последние годы на основании способности расщеплять мочевину так называемые Т-штаммы микоплазм выделены в самостоятельный род и вид Ureaplasma urealyticum (род Ureaplasma не представлен в определителе Берги).

Морфологически микоплазмы плеоморфны, состоят из разной величины сферических и нитевидных клеток. Самые мелкие репродуцирующие клетки имеют размер 125—250 нм.

Микоплазмы обладают достаточно выраженной ферментативной активностью. Способность расщеплять определенные соединения используется в целях дифференциации микоплазм. Основное соединение, которое используют микоплазмы для получения энергии, — аргинин или глюкоза, отдельные виды обладают способностью расщеплять оба соединения. Микоплазмы различаются и по некоторым другим признакам (табл. 29).

Микоплазмы — хемоорганотрофы. Метаболизм у большинства изученных видов бродильный. Большинство видов — факультативные анаэробы. Растут на искусственных питательных средах, но нуждаются в холестерине, жирных кислотах с длинной цепью и некоторых других соединениях, потребность в которых удовлетворяется добавлением в питательную среду сыворотки млекопитающих (чаще всего добавляют лошадиную сыворотку). Микоплазмы растут на жидких и полутвердых (1—1,3% агара) средах. На агаризированных средах образуют характерные колонии, врастающие центральной частью в питательную среду. Вид колонии напоминает яичницу-глазунью. Оптимальное значение pH питательных сред для большинства видов 7—7,5, для Ureaplasma urealyticum — 6,5, что является отличительным признаком этого рода микоплазм.

В связи с отсутствием клеточной стенки рост микоплазмы не

Таблица 29. **Дифференциальные признаки рода Mycoplasma**

Вид	Расщепление глюкозы	Гидролиз аргинина	Характер метаболизма	Кислота из маннозы	Фосфатаза
M. pneumoniae	+	−	О	+	−
M. orale тип 1	−	+		−	−
M. orale тип 2	−	+		−	+
M. orale тип 3	−	+		−	−
M. hominis	−	+		−	−
M. fermentans	+	+	Б	−	−
M. arthritidis	−	+		−	+

Обозначения: + 90% и более положительных штаммов; − отсутствие признака; О − окислительный; Б − бродильный; пропуск обозначения − не изучено.

угнетается пенициллином. Чувствительность к другим антибиотикам, особенно к эритромицину, не однотипна у разных видов. Микоплазмы чувствительны к дезинфицирующим факторам, мало устойчивы к высокой температуре. Среди рода Mycoplasma имеется около 40 видов, которые дифференцируются по биохимическим свойствам, антигенной структуре и патогенности.

Для изучения антигенной структуры предложено несколько методических приемов: постановка реакций агглютинации, непрямой гемагглютинации, связывания комплемента, иммунофлюоресценции и др. Основными и наиболее специфичными методами являются реакция ингибирования роста и ее разновидность — реакция ингибирования метаболизма. Метод ингибирования основан на способности иммунных сывороток при добавлении к питательной среде подавлять рост гомологичных или родственных штаммов.

Из всех известных видов микоплазм, по-видимому, только несколько видов патогенны для человека. Достоверно доказана роль в патологии человека только вида M. pneumoniae. Некоторые виды (M. hominis, Ureaplasma urealyticum) часто высеваются из урогенитального тракта и, возможно, вызывают уретриты и другие воспалительные процессы. M. salivarium, M. orale являются комменсалами полости рта человека, а M. fermentans — мочеполового тракта.

По данным некоторых исследователей, M. arthritidis выделяются из синовиальной жидкости пораженных суставов.

Возбудитель микоплазма-пневмонии

Микоплазма-пневмония, или микоплазма пневмонии — инфекция — острое респираторное заболевание человека, вызываемое Mycoplasma pneumoniae. Возбудитель выделен М. Итоном в 1944 г. и на

основании способности проходить через бактериальные фильтры отнесен к вирусам. Выделенный инфекционный агент вызывал пневмонию у хлопковых крыс и сирийских хомячков. В опытах на добровольцах в США (1944 г.) была показана способность вызывать заболевание у человека. Только в 1962 г. возбудитель был идентифицирован как микоплазма.

По морфологическим свойствам M. pneumoniae не отличается от других микоплазм. Хемоорганотроф, в качестве источника энергии использует глюкозу. Метаболизм окислительный. Как все микоплазмы, нуждается в холестерине. На 1,3% сывороточном агаре выделенный из организма больного возбудитель вырастает на 7—14-е сутки, образуя типичные для микоплазмы колонии с плотным, врастающим в среду центром и более прозрачной периферией; иногда образуются нетипичные колонии. При пересевах рост наблюдается через 3—4 сут. При первичном высеве материала от больного в среду добавляют ацетат таллия (1 : 2000) либо другие вещества, подавляющие рост посторонней флоры. Для выращивания M. pneumoniae важным компонентом питательной среды является дрожжевой экстракт. Рост угнетается эритромицином.

Микоплазма пневмонии продуцирует гемолизин, действующий на эритроциты морской свинки и барана. Колонии, выросшие на полутвердой среде, способны адсорбировать эпителиальные клетки трахеи, эритроциты обезьян, морской свинки и некоторых других животных. Рецепторы для адсорбции этих клеток разрушаются нейраминидазой. Способность адсорбировать клетки эпителия верхних дыхательных путей, по-видимому, отражает адгезивные свойства возбудителя.

Источником инфекции является больной человек. Механизм распространения возбудителя воздушно-капельный. Распространению возбудителя способствует длительный контакт в закрытых помещениях.

При попадании в организм человека микоплазмы прикрепляются к клеткам мерцательного эпителия трахеи и бронхов, проникают в альвеоциты, в цитоплазме которых размножаются, образуя микроколонии. Отмечается возможность последующего гематогенного распространения, особенно у детей, у которых наряду с преимущественным поражением органов дыхания могут наблюдаться изменения со стороны печени, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов и т. д.

Продолжительность иммунитета зависит от интенсивности перенесенного заболевания. После легких форм болезни иммунитет непродолжительный. Иммунитет обусловлен гуморальными антителами, антителами секрета слизистой оболочки верхних дыхательных путей, а также факторами клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика основывается на данных серологических исследований. Для диагностики используются реакции связывания комплемента, иммунофлюоресценции, непрямой гемагглютинации. Выделение возбудителя и постановка реакции ингибирования роста или ингибирования метаболизма возможны только в специальных лабораториях.

Профилактика в основном неспецифическая, состоит в своевременном выявлении больных и их изоляции, соблюдении мер личной профи-

лактики и др. Лечение проводится этиотропными препаратами, которыми являются эритромицин и антибиотики тетрациклинового ряда.

МЕДИЦИНСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ

К РНК-содержащим вирусам относится большое число разнообразных возбудителей респираторных, кишечных, нервных и других заболеваний детей и взрослых. Они включены в состав 10 семейств, отличающихся структурой, репродуктивной способностью, антигенными и другими признаками, а также патогенетическими, клиническими и эпидемиологическими особенностями вызываемых ими заболеваний.

Семейство Picornaviridae (пикорнавирусов)

Сем. Picornaviridae (pico — маленький, rna — рибонуклеиновая кислота) подразделяется на три рода. В патологии человека имеют значение только два из них — энтеровирусы и риновирусы. К энтеровирусам относятся вирусы полиомиелита, Коксаки и ECHO, к риновирусам — риновирусы человека и обезьян.

Энтеровирусы

Полиовирусы, вирусы Коксаки и ECHO объединены в род энтеровирусов по патогенетическому признаку — первичной локализации в лимфатических узлах тонкой кишки или носоглотки. Это транзиторные обитатели кишечного тракта и носоглотки человека.

Структура и химический состав. Энтеровирусы представляют собой мелкие вирионы размером 25—40 нм. Их капсид построен из четырех типов молекул полипептида, уложенных по икосаэдрическому типу симметрии. Внутри капсида содержится однонитчатая линейная молекула РНК с молекулярной массой $2,6 \cdot 10^6$. Она входит в нуклеопротеид вириона, состоящий на 20—30% из РНК и на 70—80% из белка. Углеводы и липиды не обнаружены. Внешней оболочки нет.

Резистентность. Энтеровирусы хорошо переносят низкие температуры (−20 −70°С), в замороженном состоянии сохраняются в течение нескольких лет. В составе вирионов нет липидов, в связи с чем они устойчивы к эфиру, хлороформу, дезоксихолату, устойчивы также к pH в диапазоне 3,8—8,5. Чувствительны к нагреванию и окислителям (йод, перманганат калия, хлор и др.). Энтеровирусы не утрачивают своих инфекционных свойств в воде открытых водоемов, что имеет эпидемиологическое значение.

Антигены. Энтеровирусы имеют группоспецифические комплементсвязывающие антигены, общие для каждого рода, и индивидуальные типоспецифические, которые выявляются в реакции нейтрализации. Антигенные свойства энтеровирусов связаны с нуклеопротеидом и белками капсида.

Культивирование и репродукция. Энтеровирусы репродуцируются в культуре клеток человека и обезьян, которые обладают специфи-

ческими рецепторами липопротеидной природы, адсорбирующими данные вирусы.

Вирион проникает в клетку хозяина прямым путем, не образуя пиноцитарной вакуоли. Дезинтеграция вириона начинается во время адсорбции и проникновения в клетку. Биосинтез вирусной нуклеиновой кислоты и белков осуществляется в цитоплазме. При этом вирусная РНК сама связывается с рибосомами, выполняя функции иРНК, и целиком транслируется с образованием гигантской молекулы полипептида (молекулярная масса $2,5 \cdot 10^5$). Затем происходит расщепление полипептида на отдельные фрагменты при помощи протеолитических ферментов. Один из фрагментов является вирусспецифической РНК-зависимой РНК-полимеразой (РНК-репликаза), участвующей в репликации вирусной нуклеиновой кислоты. После образования фонда РНК и фонда капсидных полипептидов начинается сборка вирионов. В одной клетке синтезируется около 150 вирионов полиовируса, которые могут образовывать кристаллические скопления в цитоплазме (рис. 73).

На ранних стадиях репродукции энтеровирусов происходят подавление синтеза клеточных белков, РНК и ДНК и освобождение рибосом для синтеза вирионных белков.

Вирусы полиомиелита

Вирусная природа полиомиелита установлена К. Ландштейнером и Э. Поппером в 1909 г. путем экспериментального заражения обезьян взвесью клеток из ЦНС мальчика, умершего от полиомиелита. В 1936 г. А. Сейбин и Олицкий накопили полиовирус в культуре клеток нервной ткани. После выделения полиовируса Д. Эндерсом и др. в 1939 г. в культуре ткани, не содержащей нервных клеток, были получены доказательства, опровергающие его строгую нейротропность. По антигенным и иммуногенным свойствам вирусы полиомиелита подразделяются на три серотипа — I, II и III, которые не вызывают перекрестного иммунитета. Вирус полиомиелита типа 1 вызывает эпидемии в 60—90% случаев, II и III типов — в 5—35%.

Полиовирусы в отличие от вирусов Коксаки и ECHO не обладают гемагглютинирующими свойствами.

Патогенез. Входными воротами инфекции является носоглотка, куда вирус попадает из воды, пищи, загрязненных предметов и воздушно-капельным путем. Из носоглотки вирус проникает в лимфатические узлы глоточного кольца или, чаще, в лимфатические узлы тонкой кишки. В клетках лимфатических узлов происходит первичная репродукция вируса. Затем он попадает в просвет кишки и выделяется с испражнениями в окружающую среду. При этом в 1 г фекалий содержится до 1 млн. доз вируса. Кишечная стадия продолжается 3—8 нед. Из кишечника или носоглотки полиовирус проникает через лимфу в кровь и вызывает состояние вирусемии, продолжающееся от нескольких часов до нескольких дней. Наличие антител в крови может блокировать вирус и препятствовать его проникновению в ЦНС. Если вирус все-таки попал в спинной мозг, он локализуется и репродуцируется в двигательных нейронах. Поражение последних приводит к развитию тяжелых паралитических форм заболевания, встречающихся относительно редко (до 1% случаев). Чаще полиомиелит протекает с менингеальными симптомами или катаральным состоянием зева. Наиболее опасно в эпидемическом отношении выделение вируса из носоглотки и с фекалиями в первые дни болезни.

Иммунитет. Полиомиелитом болеют преимущественно дети в возрасте от 4—5 мес до 5—6 лет. Наследственный пассивный имму-



73



74



75



76

Рис. 73. Кристаллические скопления вирионов вируса полиомиелита в культуре клеток. Ув. 200 000.

Рис. 74. Вирус клещевого энцефалита. Ув. 200 000.

Рис. 75. Реовирусы. Видны капсомеры капсида и его внутренняя часть. Ув. 200 000.

Рис. 76. Ротавирус. Ув. 400 000.

нитет при полиомиелите, который ребенок получает с материнскими антителами, сохраняется недолго. Широкое распространение вирусоносительства у здоровых людей и большое число сравнительно легко протекающих катаральных форм заболевания свидетельствуют о наличии естественного иммунитета. Это подтверждается обнаружением у здоровых людей разного возраста антител к вирусу полиомиелита. В формировании иммунитета основное значение имеют вируснейтрализующие антитела, а также неспецифические ингибиторы липопротеидной природы. Они содержатся в сыворотке крови, ликворе, моче и связывают полиовирус. После перенесенного заболевания иммунитет сохраняется на протяжении всей жизни.

Специфическая профилактика. Первая вакцина против полиомиелита, которая появилась во время широко распространенных в 50-х годах в Европе и Северной Америке эпидемий данного заболевания, была предложена Солком. Она состояла из полиовирусов типов I, II и III, инактивированных формалином. Болезненное внутримышечное введение вакцины, невысокая напряженность иммунитета и необходимость частых ревакцинаций ограничили ее применение.

В 60-х годах в СССР была разработана живая вакцина против полиомиелита двумя коллективами исследователей во главе со А. А. Смородинцевым и М. П. Чумаковым. За эту работу авторы были удостоены Ленинской премии. Вакцина была приготовлена из аттенуированных штаммов трех типов вируса полиомиелита, полученных А. Сейбиным в США. Данные штаммы представляют собой мутанты полиовируса, лишенные инфекционных свойств, но сохранившие свою иммуногенность. Массовая вакцинация детей, проведенная в СССР в 60-х годах, показала исключительную эффективность и безвредность живой вакцины. Первоначальное опасение, связанное с возможностью реверсии вакцинных штаммов в исходные, не подтвердилось. Немаловажное преимущество живой вакцины состоит еще и в том, что она выпускается в виде драже и вводится через рот.

Механизм защитного действия живой вакцины заключается в способности аттенуированных вирусов размножаться в кишечнике, индуцировать образование гуморальных антител и секреторных IgA-антител, а также, возможно, вытеснять вследствие интерференции дикие штаммы полиовируса. Массовая вакцинация против полиомиелита позволила ликвидировать эпидемии данного заболевания в нашей стране и многих других странах. В этой связи встал вопрос о целесообразности проведения дальнейшей обязательной вакцинации против полиомиелита на всей территории СССР. Для пассивной профилактики и лечения применяют иммуноглобулин.

Вирусы Коксаки

Представители данной группы вирусов были выделены в 1948 г. Г. Долдорфом и Г. Сиклсом в местечке Коксаки в США от больного ребенка с симптомами паралитического полиомиелита, а затем и от других людей, страдающих полиомиелитоподобными заболеваниями. Изолированные вирусы отличались от полиовируса и друг от друга своими антигенными свойствами.

Антигены. По антигенной структуре, а также патогенетическим

особенностям вирусы Коксаки разделены на две группы — А и В. В группу А включено 24 серотипа вирусов, имеющих общий комплементсвязывающий антиген и различающихся в реакции нейтрализации. В группу В входит 6 серотипов, которые также идентифицируются в реакции нейтрализации. Вирусы Коксаки обладают гемагглютинирующими свойствами.

Патогенез и иммунитет. Вирусы Коксаки А характеризуются сравнительно высокой миотропностью, так как у мышей-сосунков они вызывают вялые параличи со смертельным исходом, а у выживших животных наблюдается мышечная дегенерация. У людей они вызывают различные клинические синдромы, сопровождающиеся лихорадкой и менингеальными явлениями. Вирусы Коксаки А были выделены при герпангине, перикардите, асептическом серозном менингите и других заболеваниях.

Вирусы Коксаки В характеризуются более высокой нейротропностью. У новорожденных мышей вызывают энцефаломиелит. Выделяются при асептическом серозном менингите, миокардите и энцефаломиокардите у детей до 3-летнего возраста и при других заболеваниях. Вирусы обеих групп являются возбудителями полиомиелитоподобных заболеваниях, острых респираторных и кишечных инфекций.

После заболевания остается напряженный типоспецифический иммунитет. В сыворотке крови в течение многих лет сохраняются вируснейтрализующие антитела. Комплементсвязывающие антитела исчезают спустя несколько месяцев.

Вакцинопрофилактика не разработана.

Вирусы ECHO

В 1941 г. Дж. Эндерс и сотр. при изучении полиомиелита выделили из кишечника человека вирус, который не вызывал заболевания у лабораторных животных и по серологическим свойствам отличался от других кишечных вирусов, в том числе и от вируса полиомиелита. В то время не была ясна роль этого вируса в патологии человека, поэтому его назвали «сиротским» (orphan — сирота). Позднее было выделено большое количество подобных вирусов и доказана их этиологическая роль при ряде заболеваний человека, вследствие чего они получили название «кишечные цитопатогенные вирусы-сироты человека» (Enteric cytopathogenic human orphan virusis — ECHO). Вирусы ECHO по своей структуре, репродуктивной способности мало отличаются от вирусов полиомиелита и Коксаки. Культивируются на первичных и перевиваемых линиях клеток. Цитопатическое действие у разных серотипов выражено неодинаково. В отличие от полиовируса они не патогенны для обезьян и не патогенны для новорожденных мышей, что отличает их от вирусов Коксаки.

Антигены. Вирусы ECHO имеют общий комплементсвязывающий антиген, который не дает перекрестных реакций с антисыворотками к вирусам полиомиелита и Коксаки, и типоспецифические антигены. В реакции нейтрализации индентифицировано 32 серотипа. Они обладают гемагглютинирующими свойствами.

Патогенез и иммунитет. Вирусы ECHO, так же как и вирусы Коксаки, являются возбудителями довольно разнообразных по своему

клиническому проявлению заболеваний, напоминающих паралитические формы полиомиелита, серозный менингит, острые респираторные и кишечные инфекции и др. При заболеваниях, вызванных вирусами ECHO, в сыворотке крови появляются комплементсвязывающие, вируснейтрализующие антитела и антигемагглютинины. Основную роль в иммунитете играют вируснейтрализующие антитела, которые сохраняются длительное время.

Лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций

Материалом для исследования служат кал, смывы и мазки из зева, кровь. Выделение вирусов проводят путем заражения исследуемым материалом культур первичных и перевиваемых клеток, а их идентификацию — в РСК и реакции нейтрализации. Для дифференцировки вирусов Коксаки от полиовируса и вирусов ECHO заражают мышей-сосунков, а также используют серологические методы — РСК, РН и РТГА (серодиагностика осуществляется в тех же реакциях с парными сыворотками больных). При заболевании отмечается нарастание титра антител. Реакцию нейтрализации ставят в культуре клеток или на мышах-сосунках (при выделении вирусов Коксаки).

Риновирусы

Общая характеристика. Впервые выделены от людей, больных острым насморком, в 1960 г. Вирионы риновирусов имеют сферическую форму и кубический тип симметрии. Их размеры колеблются от 17 до 20 нм. Молекулярная масса РНК вириона составляет $2,1—2,6 \cdot 10^6$. Хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых культурах клеток человека и обезьян, при этом оказывают цитопатическое действие. По способности репродуцироваться в тех или иных культурах риновирусы подразделяют на штаммы H (human) и M (monkey). В настоящее время выделено около 113 серотипов риновирусов, которые не обладают гемагглютинирующими свойствами.

В отличие от энтеровирусов они более термостабильны, поскольку сохраняют свою инфекционность после нагревания до 50°С в течение 30 мин. Риновирусы не патогенны для мышей-сосунков и других животных.

Патогенез и иммунитет. Заражение происходит респираторным путем. Риновирусы локализуются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, а у детей — и бронхов, вызывая насморк, бронхиты и бронхопневмонии. После заболевания иммунитет сохраняется около года при высоком титре антител.

Вирус ящура

Общая характеристика. Вирусная природа ящура установлена Ф. Леффлером и П. Фрошем в 1898 г. Вирионы сферической формы, около 22—30 нм в диаметре. Капсид построен по кубическому типу симметрии. Вирусы культивируются в клетках эпителия языка телят и крупного рогатого скота, а также в первичных культурах клеток почек овец, коз, свиней и перевиваемых линиях фибробластов почек хомяка, оказывают цитопатическое действие. Вирусы ящура не раз-

рушаются эфиром, чувствительны к формалину, сохраняются в выделениях больных животных до 2 мес, в шерсти — до 2 нед, в мясе погибают через 1—2 сут.

Антигены. Известно 7 серологических типов вируса ящура. В СССР чаще всего встречаются серотипы О и А. Идентификация серотипов проводится в реакции нейтрализации.

Патогенез и иммунитет. Ящур является зоонозной инфекцией. У животных (крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи) проявляются в виде рыльно-копытных поражений. В организм человека проникает через желудочно-кишечный тракт, а также через слизистую оболочку полости рта и поврежденную кожу. Затем поступает в кровь и вызывает вирусемию. Вирус локализуется в ящурных афтах — пузырьках, которые появляются на губах, языке, твердом и мягком небе, внутренней поверхности щек. Афты лопаются и на их месте появляются язвы. После заболевания длительно сохраняется типоспецифический иммунитет.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служит содержимое пузырьков, которым заражают морских свинок в скарифицированную кожу подошвы. Через 1—4 сут у животных повышается температура тела и появляются пузырьки на зараженной подошве и слизистой оболочке вокруг рта. Вирус выделяют также на мышах-сосунках и культуре клеток с последующей идентификацией иммунофлюоресцентным методом. Серодиагностика проводится в РСК, с целью определения нарастания титра РСК ставится с парными сыворотками, взятыми в разные периоды болезни.

Семейство Togaviridae (тогавирусов)

К сем. Togaviridae (toga — верхняя одежда древних римлян) относятся вирусы, имеющие внешнюю оболочку. В семейство включены три рода: α-вирусы (арбовирусы группы А), флавирусы (арбовирусы группы В), рубивирусы (вирус краснухи), которые патогенны для человека. Переносчиками арбовирусов являются клещи, комары, москиты. Согласно современной классификации вирусов, арбовирусы (arthropod borne — передающиеся членистоногими) включены не только в семейство Togaviridae, но и в ряд других семейств (Bunyaviridae, Reoviridae, Arenaviridae). Всего выделено более 300 разных видов арбовирусов, из которых около 800 патогенны для человека.

Тогавирусы вызывают у людей разнообразные заболевания, которые можно разделить на три группы: 1) лихорадки, иногда сопровождающиеся сыпью, болью в суставах (лихорадка денге, краснуха и др.); 2) геморрагические лихорадки, дающие высокую летальность (крымская и др.); 3) энцефалиты, сопровождающиеся высокой летальностью (клещевой энцефалит и др.), а в случае выздоровления часто оставляющие после себя тяжелые неврологические осложнения.

Структура и химический состав. Для тогавирусов характерна одно типная структура вириона, состоящего из нуклеокапсида с кубическим типом симметрии, снабженного внешней липопротеидной оболочкой с шиповидными отростками (рис. 74). Вирус имеет РНК, которая в изолированном состоянии обладает инфекционными свойствами.

Вирионы представляют собой сферические нуклеокапсиды диаметром 50—70 нм, окруженные слоем липидов, снаружи которого располагается гликопротеидный слой. Липиды состоят из холестерина, фосфолипидов и гликолипидов. РНК имеют однотипную линейную конфигурацию, и молекулярную массу $3—4 \cdot 10^6$.

Культивирование и репродукция. Хорошо культивируется в клетках куриных фибробластов, в которых максимальное количество вирусных частиц образуется через 7 ч после заражения. Весь цикл репродукции вирусов происходит в цитоплазме. Вирионная РНК выполняет функцию иРНК, т. е. транслируется рибосомами клетки хозяина. Сборка вирионов происходит в два этапа — вначале образуется нуклеокапсид, который затем приобретает липопротеидную внешнюю оболочку при выходе из клетки путем почкования.

Флавирусы репродуцируются медленнее, чем α-вирусы, и выходят из клетки путем почкования через ее цитоплазматические вакуоли, а не через оболочку.

Род Alphavirus, включающий арбовирус группы А, включает 21 антигенно обособленный вирус. К α-вирусам относятся возбудители венесуэльского, восточного и западного энцефаломиелита лошадей. Эти вирусы патогенны также для человека, распространены в Южной Америке и США. К α-вирусам относятся также вирусы, распространенные в Африке, Азии, Австралии (вирусы Синдбис, Семлики, О' Ньонг-Ньонг и др.).

Род Flavivirus включает более 40 вирусов, составлявших ранее группу арбовирусов В. К нему относятся возбудители клещевого энцефалита, распространенного в СССР и европейских странах, омской геморрагической лихорадки (СССР), японского энцефалита (Япония, Китай, Дальний Восток в СССР), желтой лихорадки (Африка, Южная Америка, южные штаты США и др.).

Флавирусы

Флавирусы (арбовирусы группы В) имеют группоспецифические антигены, ассоциированные с нуклеокапсидом, а также видо- и типоспецифические антигены, связанные с внешней оболочкой. Дифференцировка и идентификация флавирусов основаны на различиях в их антигенной структуре. Они производятся в РСК, РН, РТГА и в реакции иммунофлюоресценции.

Для постановки реакции РТГА используют эритроциты гусей, уток, кур, цыплят и др. Выбор оптимальных условий для данной реакции (pH, температура) определяется видом исследуемого вируса.

Вирус клещевого энцефалита

Общая характеристика. Вирус открыт Л. А. Зильбером, Е. Н. Левкович и др. в 1937 г. в Восточной Сибири. Клещевой энцефалит относится к инфекциям с природной очаговостью.

Имеет типичные для всех тогавирусов структуру (см. рис. 74) и химический состав. Культивируется в первичных и перевиваемых культурах клеток, в курином эмбрионе, а также в организме чувствительных к нему белых мышей. В культуре клеток почек свиньи и др.

репродукция вируса сопровождается выраженным цитопатическим действием, во многих других клеточных культурах это действие не проявляется.

Резистентность. Вирус клещевого энцефалита длительно сохраняется в глицерине, инактивируется при нагревании до 60—70°С и в растворах дезинфицирующих средств (лизол и др.).

Антигены. Вирус имеет комплементсвязывающий антиген и гемагглютинин. Оба антигена выявляются в мозге зараженных животных и культуральной жидкости инфицированной клеточной культуры. По антигенным свойствам вирус клещевого энцефалита близок к другим арбовирусам (шотландского энцефаломиелита овец, омской геморрагической лихорадки и др.). Антигенные различия между данными вирусами носят количественный, а не качественный характер, поэтому их дифференцируют по титрам в РСК и РТГА с гомологичными и гетерологичными антисыворотками.

Патогенез. Вирус клещевого энцефалита передается человеку от диких животных и птиц, через укус зараженных клещей. Вначале он проникает в кровь и вызывает вирусемию, затем попадает в клетки ЦНС (ядра стволовой части головного мозга, передние рога шейного отдела спинного мозга), вызывая энцефаломиелит. Нередки случаи бессимптомной инфекции среди людей, проживающих в районах природных очагов.

Иммунитет. Вирус клещевого энцефалита, так же как и многие другие арбовирусы, является мощным индуктором интерферона и весьма чувствителен к его действию. После перенесенного заболевания или латентной инфекции остается пожизненный иммунитет. В сыворотке крови сохраняются вируснейтрализующие антитела.

Лабораторная диагностика. Основными в лабораторной диагностике являются выделение вируса и выявление наличия антител. Материалом для исследования служат кровь больных и ткань органов умерших. Исследуемым материалом заражают мышей, куриные эмбрионы или культуру клеток. Из серологических реакций применяют РСК, реакцию торможения гемагглютинации и РН. Диагностическое значение имеет нарастание титра в парных сыворотках, взятых в разные периоды болезни.

Специфическая профилактика. Применяют формалинизированную вакцину. Обязательной вакцинации подлежат лица, работающие в природных очагах. При укусах клещей в районах, неблагополучных по клещевому энцефалиту, вводят противоэнцефалитный иммуноглобулин.

Вирус японского энцефалита

Вирусная природа заболевания установлена в 1934 г. М. Хаяши в Японии и в 1940—1941 гг. А. К. Шубладзе, А. А. Смородинцевым и В. Д. Неустроевым на Дальнем Востоке в СССР. По своим биологическим признакам это типичный тогавирус.

От других арбовирусов отличается антигенными свойствами. В патогенезе японского энцефалита превалируют явления глубокого поражения ЦНС. Постинфекционный иммунитет сохраняется пожизненно. Существенные эпидемиологические особенности данного

заболевания состоят в том, что переносчиком вирусов являются комары, в организме которых они сохраняются в течение всей жизни.

Вирус омской геморрагической лихорадки (ОГЛ)

Общая характеристика. Вирус выделен М. П. Чумаковым и др. в 1947 г. в Омской области. По своим признакам сходен с вирусом клещевого энцефалита.

Вирус ОГЛ хорошо репродуцируется в культуре фибробластов куриного эмбриона, а также в эмбриональных тканях других животных и человека. Только в клетках эмбриона свиньи вызывает выраженный цитопатический эффект. Вирус ОГЛ имеет группо- и типоспецифические антигены, которые очень близки антигенам арбовирусов клещевого энцефалита.

Патогенез и иммунитет. В организм вирус проникает при укусе зараженного клеща и вызывает вирусемию. По-видимому, он локализуется в эндотелии кровеносных капилляров, поскольку развиваются циркуляторные сосудистые нарушения типа универсального капилляротоксикоза. Эти нарушения обусловливают геморрагическую сыпь, кровоподтеки на коже, внутренние кровотечения, а также сосудистые гемодинамические расстройства в мозговой ткани.

После перенесения инфекции вырабатывается прочный иммунитет, который сохраняется на протяжении всей жизни. В сыворотке крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела.

Специфическая профилактика. Для активной иммунизации применяется вакцина против клещевого энцефалита.

Лабораторная диагностика. Проводится путем выделения вируса из крови больного. Для этого производят внутримозговое заражение белых мышей и клеточных культур. Вирус идентифицируют в РСК, РН и других иммунологических реакциях. Для серодиагностики используют РН, РСК, РТГА, которые ставят с парными сыворотками.

Вирус желтой лихорадки

Вирусная природа заболевания установлена в 1901 г. У. Ридом и Д. Керралом. Название вируса, так же как и впоследствии наименование всего рода Flavirus, дано по характерному симптому заболевания — желтухе.

Общая характеристика. Вирус желтой лихорадки характеризуется типичными для представителей семейства тогавирусов структурой и химическим составом. Он хорошо репродуцируется в культуре клеток почек обезьян или свиньи, а также в фибробластах куриного эмбриона, оказывает выраженное цитопатическое действие.

Патогенез и иммунитет. В организм человека проникает через укусы комаров, которые заражаются от обезьян, грызунов и других животных или больных людей. Вначале вирус размножается в клетках регионарных лимфатических узлов, а затем поступает в кровь. Вирусемия продолжается до 6-го дня заболевания. С кровью вирус попадает в клетки печени, селезенки, костного мозга, почек, вызывая некротическое и жировое перерождение, что приводит к кровоизлияниям во внутренние органы (плевра, желудок, слизистая оболочка

кишки). При этом развивается желтуха, геморрагии и альбуминурия.

После перенесенного заболевания или в результате латентной инфекции остается пожизненный иммунитет. В сыворотке крови накапливаются вируснейтрализующие антитела.

Специфическая профилактика. Вакцинацию людей проводят живой вакциной, приготовленной из мутантов вируса, утративших свои инфекционные свойства. В СССР для этой цели используют вирус 17 D М. Тейлора, выращенный в куриных эмбрионах. После вакцинации антитела обнаруживаются в сыворотке крови через 7—10 дней и сохраняются в течение многих лет.

Лабораторная диагностика. Вирус может быть выделен из крови в первые 3 дня заболевания путем заражения клеточных культур. Идентификация вируса проводится в РСК, РН, РТГА. Для серодиагностики используют те же иммунологические реакции, которые считаются положительными при четырехкратном нарастании титра антител в парных сыворотках.

Рубивирусы

К роду Rubivirus относится вирус краснухи (rubeola), который был выделен в 1961 г. П. Паркманом с сотр. и Г. Уэллером и Ф. Невой.

Структура и химический состав. Вирионы вируса краснухи относятся к средним по размерам тогавирусам — их диаметр 60—75 нм. Они имеют сферическую форму и состоят из нуклеокапсида, построенного по кубическому типу симметрии и покрытому внешней липопротеидной оболочкой с шипами. В нуклеокапсиде содержатся однонитчатая РНК и около 8 полипептидов с разной молекулярной массой.

Резистентность. Вирус термолабилен, чувствителен к формалину, эфиру, УФ-лучам. Длительно сохраняется в замороженном состоянии.

Антигены. Вирус обладает комплементсвязывающим антигеном и гемагглютинином. Антигенные разновидности не обнаружены.

Культивирование. Вирус репродуцируется в клетках многих первичных и перевиваемых культур. Цитопатическое действие проявляется только в немногих из них.

Патогенез и иммунитет. В организм человека вирус проникает через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и репродуцируется в шейных лимфатических узлах. Через неделю развивается вирусемия, продолжающаяся до образования антител, которые появляются в сыворотке крови на 12—14-й день болезни. Антитела обнаруживаются одновременно с появлением сыпи, после чего вирус может быть выделен только из носоглотки. Характерно системное поражение лимфоидной ткани.

После перенесенной инфекции остается пожизненный иммунитет. Антитела передаются через плаценту. Краснуха у женщин в первые 10 дней беременности приводит к инфицированию плода, что часто вызывает пороки развития и врожденные уродства у ребенка. Чем раньше произошло инфицирование беременной женщины, тем больше вероятность инфицирования плода. Инфекция на I мес беременности сопровождается аномалиями развития плода в 80% случаев, а на III мес — только в 15% случаев. У новорожденных развивается пер-

систирующая инфекция, продолжающаяся на протяжении нескольких лет.

Специфическая профилактика. Разработана живая аттенуированная вакцина. В США вакцинируют детей в возрасте от 1 года до 13 лет. Вакцинация противопоказана беременным женщинам, в случае заболевания краснухой рекомендуется введение иммуноглобулина.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат содержимое из носоглотки, гортани, а также кровь, моча и спинномозговая жидкость. Выделение вируса производят в клеточных культурах. Идентификацию вируса проводят в РН, РТГА, РСК, реакции иммунофлюоресценции. Для серодиагностики применяются РТГА и РН.

Семейство Bunyaviridae (Буньямвера)

К семейству Bunyaviridae (название происходит от местности Буньямвера в Африке) относится самая большая группа серологически родственных арбовирусов, имеющих широкое распространение в Африке, Южной Америке, Азии и Европе (вирусы крымской геморрагической лихорадки — КГЛ, москитной лихорадки и др.). Вирус КГЛ впервые был выведен в Крыму в 1944 г. М. П. Чумаковым из крови больных людей и клещей.

Структура и химический состав. Размеры вирионов несколько больше, чем других арбовирусов, и составляют около 100 нм в диаметре. Они имеют капсиды со спиральным типом симметрии. Спиральный нуклеокапсид заключен во внешнюю оболочку, состоящую из липопротеидов, на поверхности оболочки имеются шипы.

Резистентность. Вирусы чувствительны к действию жирорастворителей (эфир и др.), дезинфицирующим веществам; термолабильны, хорошо сохраняются в замороженном состоянии.

Культивирование и репродукция. Культивируют вирусы в курином эмбрионе и в культурах первичных и перевиваемых клеток. Репродукция вируса КГЛ не обязательно сопровождается цитопатическими изменениями.

Антигены. Арбовирусы группы Буньямвера имеют общий комплементсвязывающий антиген и отличаются друг от друга гемагглютинином. Однако вирусы КГЛ лишены гемагглютинина.

Патогенез и иммунитет. Патогенез многих заболеваний, вызванных вирусами группы Буньямвера, изучен мало. При КГЛ наблюдаются вирусемия и множественные кровоизлияния (геморрагии) в полость желудка, кишечника, очаговые кровоизлияния в легких и геморрагические высыпания.

При москитной лихорадке (лихорадка Паппатачи), распространенной в южной и юго-западных областях СССР, по-видимому, также поражается эндотелий кровеносных сосудов.

Естественный иммунитет к вирусу КГЛ отсутствует. Вируснейтрализующие антитела к вирусу КГЛ появляются после перенесенного заболевания и сохраняются в ряде случаев в течение многих лет.

Специфическая профилактика. В СССР разработана и апробирована инактивированная формалином вакцина против КГЛ. Продолжительность иммунитета после вакцинации пока не выяснена.

Лабораторная диагностика. Вирус КГЛ выделяют из крови больного в остром периоде заболевания путем заражения новорожденных белых мышей. Идентификацию вируса проводят в РСК и реакции иммунофлюоресценции. Для серодиагностики используют РСК с парными сыворотками. Положительная реакция при сравнительно низких титрах сыворотки (1:4) потверждает диагноз заболевания.

Семейство Arenaviridae (аренавирусов)

В сем. Arenaviridae объединены вирусы на основании их морфологического сходства. Название дано Роу и др. в 1970 г. Впоследствии было установлено и серологическое родство этих вирусов. В это семейство входят вирус лимфоцитарного хориоменингита, лихорадки Ласса и др.

Структура и химический состав. Вирионы аренавирусов полиморфны. Их размеры варьируют в широких пределах, в среднем составляют 130 нм. Нуклеокапсид вириона покрыт внешней оболочкой. В составе вирионов обнаружены электронно-непроницаемые гранулы, напоминающие песчинки (arena — песок). Вирионы содержат фрагментированную однонитчатую РНК.

Резистентность. Аренавирусы разрушаются эфиром и другими жирорастворителями. Термочувствительны. Сохраняются в глицерине и в лиофилизированном состоянии.

Антигены. Аренавирусы имеют перекрестно реагирующий комплементсвязывающий антиген и типоспецифические антигены, выявление которых проводится в РН. Гемагглютинин у вируса лихорадки Ласса и ряда других аренавирусов не выявлен.

Культивирование. Вирусы репродуцируются в курином эмбрионе и в культурах перевиваемых и первичных клеток. На некоторых из них отчетливо проявляется цитопатическое действие аренавирусов.

Патогенез и иммунитет. При лимфоцитарном хориоменингите заражение происходит через укусы гамазовых клещей, которые переносят вирус от мышевидных грызунов (серых мышей, полевок и др.) к человеку.

После проникновения вируса в кровь развивается вирусемия, которая сопровождается поражением мозговых оболочек (хориоменингит, менингоэнцефалит). В сыворотке крови появляются вируснейтрализующие антитела, которые сохраняются после выздоровления.

Вирус лихорадки Ласса попадает в организм воздушно-капельным путем от больных людей или через зараженные предметы, что исключает его из группы арбовирусов. Развивается состояние вирусемии, наблюдается геморрагический синдром с разнообразными поражениями респираторного тракта (фарингиты, плевриты, пневмонии), миокарда и др. Вирус обнаруживается в клетках печени, почек и других органов. К концу заболевания в сыворотке крови накапливаются вируснейтрализующие антитела.

Специфическая профилактика отсутствует.

Лабораторная диагностика. Для выделения вируса лимфоцитарного хориоменингита исследуемым материалом (кровь, спинномозговая жидкость) заражают клеточную культуру и белых мышей, которые высокочувствительны к данному вирусу.

Для выделения вируса лихорадки Ласса исследуемым материалом (кровь, моча, слюна и др.) также заражают клеточную культуру. Серодиагностика обеих инфекций проводится в РСК, однако при лихорадке Ласса антитела обнаруживаются только к концу 2-го месяца заболевания.

Семейство Reoviridae (реовирусов)

К сем. Reoviridae относятся реовирусы, орбивирусы и ротавирусы. Многие из этих вирусов выделены не только от млекопитающих, но и от насекомых и растений. Они объединены в одно семейство на основании сходства структуры вириона, фрагментированной двунитчатой РНК и других признаков. Роль их в патологии человека окончательно не выяснена.

Реовирусы

Структура и химический состав. Реовирусы представляют собой нуклеокапсиды диаметром 60—80 нм (рис. 75). Капсид имеет икосаэдрический тип симметрии и состоит из двух полипептидных слоев. Характерной особенностью реовирусов является наличие двунитчатой РНК, состоящей из 10 самостоятельных фрагментов разной молекулярной массы, в сумме равной $15 \cdot 10^6$.

Резистентность. Вирионы реовирусов обладают сравнительно высокой устойчивостью к повышенным температурам. Они только частично утрачивают свои инфекционные свойства после нагревания до 56°С, устойчивы в разных диапазонах pH и в обычных растворах дезинфицирующих веществ (формалин и др.). Инактивируются 70% этиловым спиртом. Устойчивы к эфиру и другим жирорастворителям. Особенность реовирусов — усиление их инфекционной активности после обработки протеолитическими ферментами (хемотрипсин). Это объясняется разрушением капсида, что облегчает освобождение вирусной РНК.

Антиген. В составе вирионов имеются общий комплементсвязывающий и три разных типоспецифических антигена, что дает возможность подразделить их на три серотипа в РН. Кроме того, они содержат гемагглютинин.

Культивирование и репродукция. Культивируются в культуре ткани почек обезьян и животных других видов, оказывая цитопатическое действие, а также в куриных эмбрионах. Реовирусы репродуцируются в организме новорожденных мышей, вызывая различные патологические изменения.

После проникновения вириона в цитоплазму клетки его капсид утрачивает наружный слой и начинается транскрипция молекул иРНК на одной из нитей вирусной РНК. Она происходит при участии РНК-полимеразы, связанной с вирусным геномом. При этом образуется 10 молекул иРНК, соответствующих 10 фрагментам вирусной РНК, которые транслируют информацию на рибосомы клетки хозяина, где синтезируются вируспецифические белки. Одним из этих белков является вирусиндуцированная РНК-зависимая РНК-полимераза, которая участвует в репликации вирусной РНК. Затем начинается формирование вириона и выход его из клетки хозяина. При этом в отличие от других вирусов синтез клеточных белков на рибосомах не подавляется до образования вирионов реовирусов

Патогенез. Реовирусы обнаружены у здоровых людей и некоторых животных (обезьяны, крупный рогатый скот и др.). Они выделяются от детей младшего возраста, страдающих лихорадочными заболеваниями или энтеритом. Патогенез и этиологическая роль реовирусов при этих заболеваниях окончательно не выяснена.

Орбивирусы

По своим свойствам, химическому составу очень похожи на реовирусы. Название дано из-за сходства внутреннего слоя капсида, состоящего из 32 капсомеров с кольцом (orbis — кольцо). Орбивирусы выделены от насекомых и растений. У людей могут вызывать легкие лихорадочные заболевания.

Ротавирусы

Структура и химический состав. По электронно-микроскопической структуре и размерам сходны с реовирусами. Наружный слой капсида напоминает колесо со спицами, что послужило основанием для родового названия (rota — колесо) (рис. 76).

РНК состоит из 11 самостоятельных фрагментов с общей молекулярной массой $11 \cdot 10^6$. Вирион содержит около 10 структурных полипептидов. Половина их обнаружена в наружном слое капсида, в том числе в гемагглютинине и гликопротеиде, другая половина — во внутреннем слое, в который включена РНК-зависимая РНК-полимераза.

Резистентность. Относительно устойчивы к низким значениям pH, к эфиру, сохраняют инфекционные свойства в фекалиях. После обработки вирионов протеолитическими ферментами наблюдается усиление инфекционной активности.

Антигены. Ротавирусы имеют общий комплементсвязывающий антиген, гемагглютинин и типоспецифические антигены, которые обнаруживаются в РН. Существует не менее 4 серотипов ротавирусов человека.

Культивирование и репродукция. Ротавирусы человека пока не удалось культивировать в клеточных культурах, в то время как штаммы вирусов животных (телят, обезьян) хорошо адаптируются к некоторым из них. Исследование этих штаммов показало, что максимальное количество вирионов появляется почти через сутки после заражения клеток. Формирование вирионов происходит в цитоплазме, а репликация РНК — в ядре.

Патогенез и иммунитет. Ротавирусы — возбудители гастроэнтеритов у новорожденных и детей более старшего возраста. У взрослых наблюдаются легкие формы заболевания. Заражение происходит фекально-оральным путем. Возбудитель проникает в энтероциты и ворсинки тонкой кишки и репродуцируется в цитоплазме этих клеток. В США антитела к ротавирусам обнаружены в сыворотке крови 60—90% обследованных здоровых детей. Около 60% острых гастроэнтеритов, зарегистрированных у детей в разных странах, вызваны ротавирусами. Это свидетельствует об их чрезвычайно широком распространении. Защитная роль циркулирующих антител, по-видимому, невелика. Полагают, что в иммунитете большое значение

имеют секреторные антитела (SIgA) и интерферон. Антитела против ротавирусов были обнаружены в материнском молоке. Заболевание детей обычно заканчивается полным выздоровлением через 4—5 дней.

Лабораторная диагностика. Для обнаружения ротавирусов в фекалиях используют разнообразные методы: иммунную электронную микроскопию, радиоиммунный метод и т. д. Наиболее доступным методом является серодиагностика, которую проводят при помощи РСК и РТГА.

Семейство Ortomyxoviridae (ортомиксовирусов)

К сем. Ortomyxoviridae относятся вирусы гриппа человека, животных и птиц. Эти вирусы обладают сродством к мукоидным рецепторам клетки, отсюда название семейства (myxomatosus — слизистый). Вирус гриппа типа А был открыт У. Смитом, К. Эндрюсом, П. Лэйдлоу в 1933 г., типа В — Т. Френсисом и Т. Меджиллом в 1940 г., типа С — Р. Тейлором в 1947 г. В СССР исследования в области вирусологии и иммунологии гриппа проводятся разными коллективами ученых во главе с А. А. Смородинцевым, М. П. Чумаковым, В.М. Ждановым и др.

Вирус гриппа

Морфология и химический состав. Вирус гриппа человека имеет сферическую форму, диаметр 110 нм; встречаются и нитевидные формы (рис. 77). Вирион представляет собой нуклеокапсид, окруженный внешней оболочкой. Нуклеокапсид состоит из спирального тяжа рибонуклеопротеида (РНП), диаметр которого в 2 раза меньше, чем диаметр ортомиксовирусов.

РНК вируса гриппа не является отдельной молекулой, а состоит из восьми однонитчатых сегментов с общей молекулярной массой $4–5 \cdot 10^6$. Фрагментарность вирусного генома обусловливает его способность к высокой частоте рекомбинаций, которая играет важную роль в антигенной изменчивости вирусов гриппа. В вирусном геноме закодирована информация к синтезу вируспецифических РНК-полимераз, гемагглютинина, нейраминидазы, структурных белков, мембранного белка и нуклеопротеида.

В состав внешней оболочки входят белки, липиды и полисахариды.

Резистентность. Вирус гриппа чувствителен к повышенной температуре (инфекционные свойства утрачиваются при температуре 50°С в течение нескольких минут), УФ-лучам, а также к воздействию эфира, обычных дезинфицирующих средств. В течение длительного времени сохраняется при – 70°С.

Антигены. Вирус содержит два антигенных комплекса, один из которых называется S-антигеном (solutio — растворять), а другой V-антигеном (viral — вирусный). S-антиген связан с РНП и обладает комплементсвязывающими свойствами. V-антиген располагается на шиповидных образованиях внешней оболочки, которые по своему химическому составу являются гликопротеидами. Он состоит из гемагглютинина и фермента нейраминидазы, отщепляющей нейрами-

новую (сиаловую) кислоту, содержащуюся в мукопротеидных оболочках животных клеток (эритроцитов и др.) (см. рис. 77, д).

По S-антигену вирусы гриппа подразделяют в РСК на три типа — А, В и С, которые не дают перекрестных реакций. Тип А на основании различий между двумя независимыми друг от друга антигенами — гемагглютинином и нейраминидазой — поделен на ряд подтипов. Раньше их обозначали А, A_0, A_1 и A_2. В последние годы эти обозначения были упразднены. У вируса гриппа человека описано три разных по своей антигенной специфичности гемагглютинина (H1, H2 и H3) и две нейраминидазы (N1 и N2). Современная классификация вирусов гриппа человека предусматривает самостоятельное обозначение сероподтипов гемагглютинина (Hsw1, H0, H1, H2 и H3) и нейраминидазы (N1 и N2). Эти антигены служат основой для выявления новых разновидностей (подтипов) вируса гриппа А.

Гемагглютинины и нейраминидаза вирусов гриппа человека отличаются по своей специфичности от соответствующих антигенов вирусов гриппа птиц. Таким образом, вариабельность иммунохимической специфичности гемагглютинина и нейраминидазы является основной причиной антигенной изменчивости вируса гриппа типа А. В меньшей мере это относится к типу В. Еще более стабильным в антигенном отношении является вирус гриппа С, который не содержит нейраминидазы.

Гемагглютинация. Все штаммы вируса гриппа агглютинируют эритроциты разных видов животных (млекопитающих, птиц, рептилий). В практике используют эритроциты кур, морских свинок и человека (группа крови 0). Скорость реакции зависит от температуры и концентрации ингредиентов. В реакции гемагглютинации различают три фазы: адсорбции, агглютинации, комплекса вирус — эритроцит и элюции, т. е. освобождение вируса и спонтанной диссоциации этого комплекса. Механизм реакции заключается во взаимодействии гемагглютинина вируса и мукопротеидных рецепторов оболочки эритроцитов, в результате чего происходит их агглютинация. Нейраминидаза, вызывая гидролиз мукоида эритроцита, способствует освобождению (элюции) вируса. Нагревание вируса до 56°С приводит к разрушению нейраминидазы. При этом вирус сохраняет способность к адсорбции, но не элюируется с поверхности эритроцита.

Реакция гемагглютинации и сходная с ней по своему механизму реакция гемадсорбции используются для титрования вируса, вируснейтрализующей активности сыворотки крови в РТГА и для концентрации вируса.

Вирусы гриппа не обладают гемолитическими свойствами.

Культивирование и репродукция. Вирусы гриппа культивируются в курином эмбрионе и в клеточных культурах.

Первым этапом взаимодействия вируса с клеткой хозяина является его адсорбция на клеточных гликопротеиновых рецепторах. Затем вирион проникает в клетку путем пиноцитоза либо непосредственно в месте повреждения им ее оболочки. В процессе проникновения начинается дезинтеграция вириона, которая заканчивается в цитоплазме клетки при участии протеолитических ферментов. Вирусная РНК не обладает информационной функцией. С ее фрагментов транскриби-

кулы РНП. Вирусспецифические белки внешней оболочки, по-видимому, связываются с мембранами клетки хозяина, на которых происходит включение в их состав гемагглютинина и нейраминидазы, синтезирующихся под контролем вирусного генома. Сборка вириона заканчивается при его выходе из клетки, когда вирусный РНП одевается во внешнюю оболочку, в состав которой входят 7 вирусных белков, а также липиды и полисахариды клетки хозяина.

При выходе вирионов из клетки важную роль играет нейраминидаза, которая изнутри разрушает ее оболочку. В оптимальных условиях максимальное количество вирионов образуется через 8—12 ч после заражения, чаще всего спустя 2—3 сут.

Патогенез. Заражение вирусом гриппа происходит через носоглотку, в которой вирус присутствует в течение 5—7 дней, а в некоторых случаях около 15 дней до начала заболевания и столько же времени после появления первых симптомов болезни. Распространение вируса по респираторному тракту происходит при участии нейраминидазы, которая обнажает поверхностные рецепторы клеток, адсорбирующие вирусные частицы. При этом развивается воспаление верхних отделов респираторного тракта, которое приводит к некрозу реснитчатых и бокаловидных клеток слизистой оболочки трахеи и бронхов без повреждения базального слоя эпителия. Вирус нередко обнаруживается в крови со 2-го по 14-день болезни. Он обладает токсическими свойствами, которые обусловливают развитие общетоксического синдрома, проявляющегося в повышении температуры тела, лейкопении, и расстройствах сосудистой и нервной системы.

При поражении эпителиальных клеток слизистой оболочки создаются благоприятные условия для активации аутофлоры организма и возникновения очагов вторичной бактериальной инфекции, вызванной стафилококками, стрептококками и другими бактериями.

Иммунитет. В формировании иммунитета против гриппа важную роль играют антитела, в частности антигемагглютинины, которые, обладая вируснейтрализующими свойствами, выполняют защитную функцию. Они появляются в крови на 7—8-й день болезни. Антитела против нейраминидазы не вызывают нейтрализации инфекционных свойств вируса, но могут изменить ход инфекционного процесса в результате торможения выхода вирионов из клетки. Таким образом, невосприимчивость к начинающейся инфекции связана с антигемагглютининами, а ограничение распространения вируса в организме — с антинейраминидазными антителами. Однако, несмотря на наличие вируснейтрализующих антител в крови, они не могут защитить организм от вируса и предотвратить инфекцию. В предупреждении заболевания гриппом имеют значение секреторные антитела, которые поступают из крови и главным образом из антителпродуцирующих клеток, находящихся непосредственно в очаге инфекции.

Накопление вируснейтрализующих антител в секрете слизистой оболочки носа происходит более интенсивно у людей, у которых до инфекции были высокие концентрации IgA. Такие люди остаются невосприимчивыми к инфекции.

Существенное значение в противогриппозном иммунитете имеют продукция интерферона клетками инфицированного организма, а

также термолабильные ингибиторы, содержащиеся в сыворотке крови.

Иммунитет при гриппе носит выраженный типоспецифический характер. Сравнительно частая смена подтипов вируса типа А, отличающихся друг от друга по гемагглютинину и нейраминидазе, не может способствовать надежной защите организма от инфекции. Это объясняется тем, что образовавшиеся к ранее циркулировавшим подтипам вируса гриппа антитела не реагируют с его новой антигенной разновидностью.

В настоящее время накоплены данные, которые позволили установить некоторые закономерности смены подтипов вирусов типа А, циркулировавших на протяжении прошлых десятилетий (табл. 30).

Таблица 30. **Подтипы вируса гриппа А, циркулировавшие в период пандемий и эпидемий гриппа**

Обозначение гемагглютинина и нейраминидазы	Период циркуляции
A/H0N1	1929—1943 гг.
AH1N1	1947—1951 гг.
A/H2N2	1957—1967 гг.
A/H3N2	1968—1979 гг.
A/H1N1	1977 г.

Вирусы подтипа A/H3N2 выделяются до настоящего времени.

Как видно из данных табл. 30, почти каждые 10 лет происходит регулярная смена подтипов вируса гриппа. По-видимому, для возникновения и накопления достаточных количеств определенного вируса необходимо время. В пределах указанного срока обнаруживаются вирусы одного и того же подтипа. Например, с 1968 по 1979 г. были выделены различные штаммы вируса с антигенами H3N2 (Гонконг 1/68, Виктория 3/75 и др.), которые отличались друг от друга количественным содержанием соответствующих антигенов. В 1977 г. пандемия гриппа была вызвана не очередной новой, а старой разновидностью вируса — возбудителем пандемии 1947 г. При этом люди старшего возраста, переболевшие гриппом, вызванным вирусом Al (H1N1) в период 1947—1957 гг., оказались маловосприимчивыми к идентичному вирусу, появившемуся в 1977 г.

Существует два взгляда на механизм антигенной изменчивости вируса гриппа.

Одни исследователи полагают, что смена подтипов вируса является следствием мутации генов, контролирующих образование гемагглютинина и нейраминидазы. Последующая селекция мутантов происходит в организме при участии антител, связывающих только гомологичные антигенные подтипы вируса и способствующих тем самым накоплению новых его разновидностей. Это мнение подтверждается экспериментальными данными по получению и селекции мутантов вируса гриппа в лабораторных условиях. Полагают, что количество возможных антигенных мутантов вируса гриппа А ограничено, вследствие чего возможно регулярное возвращение подтипов и вариантов вируса гриппа, циркулиро-

ются в клеточных культурах, вызывая слияние клеток с образованием многоядерных гигантских клеток — синцития.

При электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов зараженных клеток хорошо видно формирование рибонуклеопротеидных тяжей вирионов на поверхности клеток (см. рис. 78, б). РНК парамиксовирусов не фрагментирована, не функционирует в качестве иРНК и не обладает инфекционными свойствами в изолированном виде. Она транскрибируется с образованием коротких молекул РНК, выполняющих информационную функцию. Транскрипция осуществляется при участии вируспецифической РНК-полимеразы, являющейся структурным компонентом вириона.

Антигены. Содержат гемагглютинин и нейраминидазу. В вирионы вирусов парагриппа, паротита и болезни Ньюкастла входят перекрестно реагирующие антигены, так же как и у вирусов кори, чумы собак и рогатого скота. Они различаются вируспецифическим поверхностным и нуклеокапсидным антигенами.

Вирусы парагриппа

Общая характеристика. Вирусы парагриппа обладают типичными для парамиксовирусов свойствами. Культивируются в первичных эпителиальных клеточных культурах обезьян и человека, вызывая маловыраженное цитопатическое действие. Для их обнаружения используют реакцию гемадсорбции. Не размножаются в курином эмбрионе. Чувствительны к физическим и химическим воздействиям. Вызывают гемолиз эритроцитов.

Антигены. Обладают антигенами, перекрестно реагирующими с другими парамиксовирусами, и типоспецифическими антигенами. Различают растворимый рибонуклеопротеидный S-антиген и V-антиген, связанный с гемагглютинином и нейраминидазой.

По типоспецифическим антигенам вирусы парагриппа подразделяются на пять типов. У человека, главным образом у детей, встречаются первые три типа.

Вирусы парагриппа типа 1. К ним принадлежат гемагглютинирующий вирус Японии (HVJ), Сендай и др. Вызывают у новорожденных круп, пневмонию, у детей более старшего возраста и у взрослых — насморк, фарингит, бронхит.

Вирусы парагриппа типа 2. Вызывают у детей круп, ларинготрахеит и другие респираторные заболевания. Не имеют перекрестно реагирующих антигенов с другими парамиксовирусами, за исключением вируса паротита. После перенесенного паротита образуются антитела к вирусу типа 2. Выделяются из почек некоторых обезьян, обитающих в естественных условиях.

Вирусы парагриппа типа 3. Обладают выраженной способностью к гемадсорбции в культуре ткани в отличие от вирусов типа 1. Вызывают у детей легкие респираторные заболевания, реже круп и пневмонии. Имеют общие антигены с вирусами типов 1 и 2, в результате чего после заболеваний, вызванных указанными вирусами, появляются антитела к типу 3.

Патогенез и иммунитет. Вирусы парагриппа проникают в организм через клетки эпителия респираторного тракта, в которых репродуцируются и вызывают их деструкцию, что способствует развитию вторичной бактериальной инфекции. Заболевание особенно тяжело протекает у детей первого года жизни. Материнские антитела не предохраняют новорожденных от заражения. Приобретенные антитела не препятствуют реинфицированию детей более старшего возраста и взрослых.

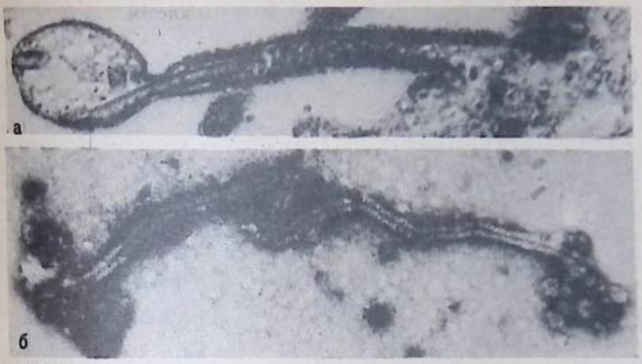


Рис. 78. Парамиксовирус типа 2.
а – почкование вириона из клетки хозяина. Ув. 100 000; б – РНП. Ув. 250 000.

В США приготовлены инактивированные вакцины, которые вызывают появление антител в крови. Однако отсутствие антител в секрете носа, как это имеет место при естественно протекающей инфекции, не предохраняет детей от заражения. При введении этих вакцин в виде аэрозоля образуются секреторные антитела (SIgA), которые обнаруживаются в секрете носа и защищают детей от инфекции.

Вирус болезни Ньюкастла

Общая характеристика. Вирусная природа заболевания была впервые установлена Дойлом в 1927 г. во время эпизоотии среди кур близ г. Ньюкастла. Вирус является возбудителем гриппоподобных заболеваний и конъюнктивита у людей. Обладает типичными для парамиксовирусов свойствами. Вирус культивируют в куриных эмбрионах, а также в культуре куриных фибробластов. Его репродукция сопровождается цитопатическим эффектом.

При заболевании образуются антитела, которые выявляются в РСК, РТГА и реакции нейтрализации вируса в клеточной культуре или в куриных эмбрионах. Антигемагглютинины к вирусу Ньюкастла выявляются также при паротите, инфекционном мононуклеозе и гепатите.

Конъюнктивит заканчивается полным выздоровлением и является профессиональной болезнью работников птицефабрик.

Вирус паротита

Общая характеристика. Вирусная природа паротита (свинки) впервые была установлена К. Джонсоном и Э. Гудпасчуром в 1934 г. Вирус паротита обладает типичными для парамиксовирусов свойствами, содержат S- и V-антиген. Известен только один антигенный тип вируса.

Вирус паротита репродуцируется в клеточных культурах с образованием синцития. При пассировании на куриных эмбрионах наблюдается снижение инфекционных свойств вируса паротита для человека. Это используется для получения аттенуированных штаммов при приготовлении живой вакцины. При нагревании до 56°С в течение часа вирус утрачивает инфекционные свойства, а также гемолитическую и гемагглютинирующую активность. Чувствителен к действию УФ-лучей и

дезинфицирующих веществ, в лиофилизированном состоянии сохраняется не менее года.

Патогенез и иммунитет. В организм вирус попадает через верхние дыхательные пути. По мнению одних авторов, он первично репродуцируется в клетках эпителия респираторного тракта, после чего проникает в кровь, слюнные железы и другие органы. Согласно другой точке зрения, вирус перемещается по стенонову протоку в околоушные железы, в клетках которых происходит его первичная репродукция. Затем он проникает в кровь, разносится кровью по организму, фиксируясь в яичках, яичниках, поджелудочной и щитовидной железах и в мозге. При этом у мальчиков могут возникнуть орхиты и у детей обоего пола — менингиты и другие осложнения. Иммунитет стойкий, сохраняется всю жизнь. После заболевания и в период реконвалесценции обнаруживаются комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела. Антитела против S-антигена сохраняются дольше, чем против V-антигена. Последние быстро исчезают после выздоровления. Дети первых месяцев жизни не восприимчивы к паротиту, поскольку у них имеются материнские антитела, которые сохраняются в течение полугода. Через 3—4 нед после начала заболевания появляется гиперчувствительность замедленного типа.

Специфическая профилактика и лечение. В СССР А. А. Смородинцевым и сотр. получены живые вакцины против паротита, которые применяются в виде моновакцины и ассоциированы с вакциной против кори. Для лечения используют иммуноглобулин, однако он не эффективен при орхитах.

Вирус кори

Общая характеристика. Вирусная природа кори установлена Т. Андерсеном и Дж. Гольдбергом в 1911 г. В 1954 г. Дж. Эндерс и Т. Паблс выделил вирус кори в культуре клеток.

Вирус кори обладает типичными для парамиксовирусов свойствами, но в отличие от них у него отсутствует нейраминидаза.

Так же как и вирус паротита, репродуцируется в курином эмбрионе и более интенсивно в культурах клеток (HeLa, HEp-2, КВ и др.) и не отличается от вируса паротита чувствительностью к температуре и другим факторам. Известен только один антигенный тип вируса кори.

Входными воротами при кори является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, возможно заражение при попадании вируса в конъюнктиву глаза.

Патогенез и иммунитет. Первоначально вирус кори проникает в клетки эпителия верхнего отдела респираторного тракта, где происходит его репродукция, а затем распространяется по всему респираторному тракту. Далее он поступает в кровь, вызывая вирусемию, которая начинается еще в продромальном периоде. Вирус обнаруживается в течение катарального периода и первых дней появления сыпи в крови и секретах носоглотки. Гистопатологические изменения отмечаются в клетках лимфоидной ткани миндалин, лимфатических узлов, селезенки, аппендикса, а также в кожных высыпаниях, где образуются многоядерные гигантские клетки, содержащие вирусный антиген.

Присутствие вируса кори в лимфоидных клетках позволило

допустить наличие латентной инфекции, обусловленной неспособностью этих клеток противостоять персистенции вируса. При этом лимфоциты, зараженные вирусом, могут проникнуть в ЦНС и вызывать подострый склерозирующий панэнцефалит. Это подтверждено обнаружением дефектных частиц вируса кори в нервных клетках головного мозга: они лишены внешней оболочки и состоят только из нуклеопротеида.

При кори в результате поражения вирусом клеток респираторного эпителия часто развивается вторичная бактериальная инфекция, вызванная главным образом гемолитическим стрептококком.

Иммунитет. В процессе заболевания образуются специфические комплементсвязывающие антитела и антигемагглютинины. Иммунитет пожизненный. Противокоревые антитела проходят через плаценту и защищают новорожденных на протяжении первых 6 мес жизни.

Лабораторная диагностика. Вирус выделяют от больных, выявляют вирусный антиген в осадке мочи с помощью реакции иммунофлюоресценции и обнаружения антител в реакциях нейтрализации, торможения гемагглютинации и РСК. Для выделения вируса исследуемым материалом заражают культуру клеток почки обезьяны или клеток амниотической оболочки человека. Появление многоядерных клеток указывает на наличие вируса.

Специфическая профилактика. Живая вакцина, полученная А. А. Смородинцевым и сотр., позволила ликвидировать заболевание в ряде областей СССР. Детям от 3 мес до 4 лет, не болевшим корью и имевшим контакт с больными, профилактически вводят иммуноглобулин.

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)

Общая характеристика. Относится к роду Metamyxovirus. Обладает выраженной способностью образовывать синцитий в культуре клеток.

Вирионы РСВ характеризуются типичными для парамиксовирусов свойствами, но отличаются от них несколько меньшими размерами — до 80—120 нм в диаметре, специфическим комплементсвязывающим антигеном и отсутствием гемагглютинина. Репродуцируются в культурах клеток человека. Не культивируются в куриных эмбрионах.

Патогенез. РСВ является возбудителем бронхиолитов и пневмоний новорожденных. Может вызывать внутрибольничные инфекции. У новорожденных инфекция протекает на фоне высокого уровня материнских антител. Полагают, что в патогенезе заболевания существенную роль играют образующиеся комплексы вирус — антитело.

Дети могут реинфицироваться РСВ, так как иммунитет, выработанный после первичного инфицирования, не предохраняет от заболеваний. Вирус передается через обслуживающий персонал детских учреждений, главным образом путем прямого контакта, но не воздушно-капельным путем.

Лабораторная диагностика парамиксовирусных инфекций. Диагностику проводят только по определенным показаниям. Вирус можно обнаружить в исследуемом материале при цитоскопическом исследовании мазков, обработанных соответствующими иммунофлюоресцирующими сыворотками.

Для серодиагностики используют различные серологические реакции: РСК, РТГА, РН в культурах клеток. Реакции проводят с парными сыворотками.

Выделение вирусов проводят на различных клеточных культурах (клетки почек обезьян, эмбриона человека и др.). Идентифицируют вирусы в РТГА, РСК, реакции торможения гемадсорбции и реакции нейтрализации в клеточной культуре.

Семейство Coronaviridae (коронавирусов)

Сем. Coronaviridae (corona — корона) включает вирус инфекционного бронхита птиц (IBV), IBV-подобные вирусы человека, вирус гепатита мышей, вирус гастроэнтерита свиней, которые могут передаваться человеку. По своим свойствам напоминают ортомиксовирусы.

Структура и химический состав. Вирионы имеют сферическую форму, диаметр их 80—160 нм. Состоят из спиралевидного нуклеокапсида, покрытого внешней оболочкой, на поверхности которой имеется бахрома, напоминающая корону. Во внешней оболочке содержатся липиды. Вирусная РНК имеет молекулярную массу $9 \cdot 10^6$, не фрагментирована в отличие от ортомиксовирусов.

Культивирование и репродукция. Репродуцируются только в культуре эмбриональной ткани человека (трахеи, кишечника, почек) при температуре 33—35°С.

Образование нуклеокапсидов вирионов происходит в цитоплазме клетки хозяина. Внешнюю оболочку вирион приобретает при выходе из клетки.

Антигены. Вирус (IBV) имеет комплементсвязывающий антиген (рибонуклеопротеид) и гемагглютинин. Последний обнаружен не у всех штаммов, выделенных от человека. У человеческих штаммов выявлены антигены, перекрестно реагирующие с некоторыми штаммами коронавирусов мышей, крупного рогатого скота и свиней.

Патогенез и иммунитет. У взрослых людей вызывают легкие формы острого респираторного заболевания, протекающие без температуры, у детей — более тяжелые формы. Постинфекционный иммунитет не изучен.

Лабораторная диагностика. Проводится главным образом серодиагностика в РСК с парными сыворотками.

Семейство Rhabdoviridae (рабдовирусов)

Сем. Rhabdoviridae включает вирусы бешенства, везикулярного стоматита и многие другие вирусы животных и насекомых.

Структура и химический состав. Вирионы вирусов бешенства и везикулярного стоматита имеют пулевидную форму, их размер 80 — 180 нм. Они состоят из нуклеокапсида, содержащего однонитчатую РНК с молекулярной массой $3 \cdot 10^6$, снаружи покрыты внешней оболочкой с шиповидными образованиями, в состав которой входят гликопротеиды и гликолипиды (рис. 79). Структурным компонентом вирионов является вирусспецифическая РНК-полимераза.

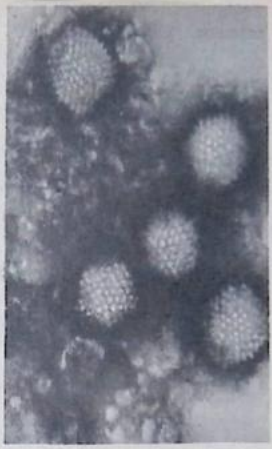
Антигены. Вирусы бешенства и везикулярного стоматита не имеют антигенных разновидностей. Антигенная специфичность вируса бешенства сохраняется при его пассировании через организм животных. Впервые это было показано Л. Пастером при пассировании уличного вируса бешенства через мозг кролика. Полученный им вирус был назван фиксированным (virus fixe) и использован для приготовления вакцины.

Резистентность. Вирусы устойчивы к низким температурам и длительно сохраняются в лиофилизированном состоянии. При комнатной температуре сохраняются в глицерине в течение нескольких месяцев. Инактивируются при ультрафиолетовом облучении, при нагревании до 50°С — в течение часа и до 60°С — в течение 5 мин, а также после обработки эфиром, трипсином и дезинфицирующими веществами.

Культивирование и репродукция. Вирус бешенства культивируется в



79



80

Рис. 79. Вирус везикулярного стоматита. Ув. 400 000.

Рис. 80. Аденовирусы. Видны отдельные капсомеры в капсиде вирионов. Ув. 250 000.

курином эмбрионе, в культуре клеток почек новорожденных хомячков и в диплоидных клетках человека. При пассировании вируса на куриных эмбрионах получен штамм, утративший инфекционные свойства для животных даже при экстраневральном заражении, из которого готовят в ряде стран вакцину для животных.

Вирус везикулярного стоматита очень быстро репродуцируется в культурах разных клеток, вызывая цитопатогенное действие. Через 2½ ч после заражения клеток заканчивается формирование нового вирусного потомства. При этом подавляется синтез клеточных макромолекул. Культивируется также в курином эмбрионе.

С РНК рабдовирусов транскрибируется несколько иРНК, несущих информацию о синтезе структурных белков капсида и промежуточных продуктов, необходимых для репликации самой РНК. После образования нуклеокапсида вирусы приобретают внешнюю оболочку в процессе прохождения через цитоплазматическую мембрану клетки хозяина.

Патогенез бешенства и иммунитет. Бешенство является зоонозной инфекцией. К вирусу бешенства чувствительны теплокровные животные и люди. В организме животных он обнаруживается в нервной системе, слюнных железах и слюне. Описаны случаи, когда вирус находили в надпочечнике и молочной железе. Вирус способен персистировать в организме летучих мышей, не вызывая у них признаков болезни. От них вирус может передаваться людям и здоровым летучим мышам.

В организм человека вирус проникает через укус больного животного или при ослюнении через рану либо небольшие повреждения кожи. Наиболее короткий инкубационный период при укусах в лицо и голову, наиболее длительный — при одиночных укусах нижних

конечностей и туловища. Вирус из раны по эндо- и периневрическим пространствам попадает в ЦНС, репродукция и накопление его происходят в основном в головном и спинном мозге. Из ЦНС по периферическим нервам вирус проникает в слюнные железы и выделяется со слюной.

Поражение головного, спинного мозга и периферической нервной системы приводит к возникновению судорог, спазму мышц глотки и одышке. Болезнь сопровождается парезами и параличами. Заболевание всегда заканчивается летально. В нервных клетках головного и спинного мозга (аммонов рог) животных и человека образуются специфические цитоплазматические эозинофильные включения — тельца Бабеша — Негри диаметром 2—10 нм (см. рис. 39). Естественный иммунитет отсутствует. Механизм образования поствакцинального иммунитета связан с вируснейтрализующими антителами, появляющимися через 2 нед после введения вакцины, а также с интерференцией вакцинного и уличного вирусов. Фиксированный вирус значительно быстрее достигает клеток ЦНС и, по-видимому, интерферирует с уличным вирусом. Поствакцинальный иммунитет сохраняется в течение 6 мес.

Лабораторная диагностика бешенства. При лабораторной диагностике используют несколько методов. Один из быстрых способов диагностики — выявление телец Бабеша — Негри в мазках-отпечатках срезов мозга и слюнных желез животных. Более специфичным методом является выявление вирусного антигена с помощью флюоресцирующих антител в мазках-отпечатках мозга и слюнных желез умерших людей или павших животных. Используют также реакцию нейтрализации, метод иммунодиффузии в агаровом геле, реакцию торможения гемагглютинации и др.

Для выделения вируса суспензией мозга и слюнных желез интрацеребрально заражают молодых мышей или сосунков.

Специфическая профилактика. Для предупреждения бешенства у людей после укусов, царапин, ослюнения кожных покровов и слизистых оболочек бешеными животными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными вводят вакцину. В настоящее время в СССР имеется два типа вакцин: антирабическая вакцина типа Ферми, приготовленная из мозга овец, зараженных инактивированным фиксированным вирусом, и инактивированная культуральная антирабическая вакцина, представляющая собой аттенуированный вирус бешенства (штамм Внуково-32), выращенный в культуре первичных клеток почки молодых сирийских хомячков. Для повышения эффективности антирабических прививок в случаях укусов опасной локализации, когда инкубационный период может оказаться коротким и иммунитет при вакцинации еще не сформировался, применяют антирабический иммуноглобулин. Его получают из сыворотки гипериммунизированных лошадей.

Патогенез везикулярного стоматита и иммунитет. Вирус вызывает заболевание у людей, лошадей, мулов, крупного рогатого скота, свиней и др. У человека вирус локализуется в везикулярных пузырьках, появляющихся на слизистой оболочке ротовой полости, носа, губах. Лихорадка продолжается около недели, после чего заболевание заканчивается полным выздоровлением. Комплементсвязывающие и

вирусонейтрализующие антитела появляются на 7—10-й день заболевания, однако они не вызывают напряженного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Основана на выделении вируса из везикулярной жидкости и смыва носоглотки в культуре клеток.

ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ

ДНК-содержащие вирусы объединены в 5 семейств, отличающихся друг от друга своей структурой, репродуктивной способностью, антигенами и другими признаками, а также патогенетическими, клиническими и эпидемиологическими особенностями вызываемых ими заболеваний.

Семейство Adenoviridae (аденовирусов)

Вирусы, относящиеся к сем. Adenoviridae, впервые были выделены из культуры клеток аденоидов (или миндалин) У. Роу и др. в 1953 г. Всего описано около 80 серотипов аденовирусов, из которых 34 встречаются у людей. Аденовирусы чаще всего являются возбудителями острых респираторных заболеваний человека.

Структура и химический состав. Сферические частицы диаметром 70 — 90 нм, имеющие икосаэдрический тип симметрии. Капсид вириона построен из 252 капсомеров. Внешняя оболочка отсутствует, поэтому вирион в морфологическом отношении может быть охарактеризован как нуклеокапсид, а в химическом — как дезоксирибонуклеопротеид (рис. 80). ДНК вируса двунитчатая, имеет линейную структуру, молекулярная масса $20—30 \cdot 10^6$. Вирион содержит 12 вирусспецифических полипептидов, из которых три ассоциированы с ДНК, остальные — с капсидом.

Резистентность. Аденовирусы разрушаются при нагревании до 56 °С в течение нескольких минут, не инактивируются эфиром и хлороформом. Стабильно сохраняют свою инфекционность в лиофилизированном состоянии.

Антигены. Аденовирусы млекопитающих имеют общий для всех серотипов комплементсвязывающий антиген. Их типоспецифичность устанавливается в реакции нейтрализации. У людей выделено 34 серотипа аденовирусов. Комплементсвязывающий антиген аденовирусов состоит из четырех антигенных компонентов, три из которых являются полипептидами капсомеров. С некоторыми из них связаны токсические свойства аденовирусов и их гемагглютинирующая активность. Четвертый, нестойкий, компонент является внутренним антигеном, освобождающимся при разрушении вириона. По гемагглютинину аденовирусы человека делят на три подгруппы, в зависимости от их способности агглютинировать эритроциты крыс и обезьян.

Культивирование и репродукция. Аденовирусы культивируются во многих клеточных культурах, особенно в клетках почек и в перевиваемых эпителиальных клетках с выраженным цитопатическим действием и образованием кислых продуктов. Дегенеративные изменения клеток могут обнаруживаться раньше репродукции вируса, что связано с токсичностью вирусного белка.

В настоящее время детально изучены все стадии взаимодействия

вириона с клеткой хозяина. Транскрипция ранних и поздних вирусных иРНК происходит при участии клеточных ферментов. Белки капсида синтезируются в цитоплазме, после чего они перемещаются в ядро клетки. Репликация вирусной ДНК и формирование вирионов осуществляются в ядрах чувствительных клеток, при этом многие из них имеют кристаллическую структуру. Выход вирионов из клетки начинается примерно через 20 ч после ее заражения.

Патогенез и иммунитет. В организм вирус проникает через верхние дыхательные пути и локализуется в лимфоидной ткани аденоидов или миндалин. Поражая слизистую оболочку респираторного тракта, он вызывает риниты, ларингиты, трахеобронхиты и пневмонии. Кроме того, аденовирусы являются возбудителями отитов и острых конъюнктивитов. У детей некоторые серопиты (11,12) могут вызывать геморрагические циститы. О широком распространении аденовирусов свидетельствуют данные серологического обследования здоровых людей разного возраста.

У новорожденных отмечается отсутствие комплементсвязывающих антител, которые появляются в сыворотке крови к 6-му месяцу жизни ребенка. Вируснейтрализующие антитела против одного или более серотипов аденовирусов были обнаружены более чем у 50% детей старше 6-месячного возраста. У взрослых обычно находят антитела к нескольким серотипам. По-видимому, вируснейтрализующие антитела сохраняются всю жизнь, в то время как комплементсвязывающие антитела сравнительно быстро исчезают. В процессе заболевания накапливаются вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела, которые выявляются в соответствующих реакциях. Ряд серотипов аденовирусов обладает онкогенными свойствами.

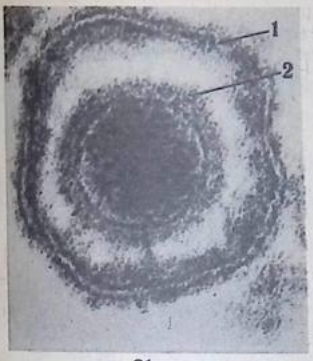
Специфическая профилактика. Предложена инактивированная формалином аденовирусная вакцина, содержащая вирусы наиболее часто встречающихся трех серотипов (3, 4 и 7).

Лабораторная диагностика. Аденовирусы выделяют путем заражения исследуемым материалом разных линий перевиваемых клеточных культур, в которых сравнительно быстро обнаруживается выраженное цитопатическое действие. Определение серотипа аденовируса проводится в РН. Серодиагностика основана на обнаружении нарастания титра антител ко всем серотипам аденовирусов, имеющим общий комплементсвязывающий антиген в РСК. Антитела к отдельным серотипам аденовирусов могут быть выявлены в РН, которую ставят в клеточной культуре. Антигемагглютинины обнаруживаются в РТГА в том случае, если возбудителями инфекции являются серотипы аденовирусов, имеющие гемагглютинины.

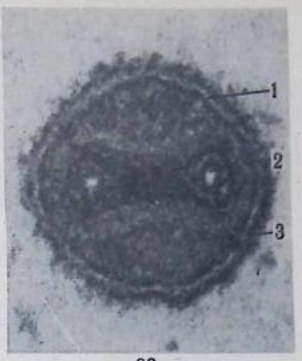
Семейство Herpetoviridae (герпесвирусов)

Сем. Herpetoviridae подразделяется на три подсемейства: α-герпесвирусы, β-герпесвирусы, γ-герпесвирусы, насчитывающих около 50 видов.

Структура и химический состав. Герпесвирусы представляют собой частицы с икосаэдрическим типом симметрии. Они имеют внешнюю оболочку, содержащую липиды, углеводы и белок. Диаметр вириона 150 — 200 нм (рис. 81). ДНК двунитчатая, молекулярная масса 85 —



81



82

Рис. 81. Вирус герпеса. Ув. 300 000.
1 – внешняя оболочка с шиповидными отростками; 2 – нуклеокапсид.

Рис. 82. Вирус оспы. Ув. 250 000.
1 – внешняя оболочка; 2 – нуклеокапсид; 3 – вироплазма.

150. У разных представителей герпесвирусов в ДНК обнаружены разнообразные нуклеотидные последовательности, что свидетельствует о ее гетерогенности и, возможно, об отдаленном родстве вирусов, включенных в данное семейство.

Резистентность. Чувствительны к воздействию физических и химических факторов (нагревание до 55°С, высушивание, эфир, обычные растворы дезинфицирующих веществ). Длительно сохраняются в лиофилизированном состоянии.

Антигены. Герпесвирусы содержат несколько антигенов, связанных с внешней оболочкой и белками капсида, которые различают в РСК, РН и методом флюоресцирующих антител.

Культивирование и репродукция. Вирусы различаются по своей способности репродуцироваться в курином эмбрионе. Культивируются в клетках разных тканей.

Вирусы герпеса не имеют собственной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Поэтому транскрипция вирусного генома осуществляется при участии соответствующих клеточных ферментов. Репликация вирусной ДНК происходит в ядре клетки, а синтез вирусных полипептидов – в ее цитоплазме. Сборка нуклеокапсидов осуществляется в ядре, при выходе из которого вирус приобретает внешнюю оболочку за счет компонентов ядерной мембраны клетки хозяина.

Онкогенность. Многие виды герпесвирусов обладают способностью вызывать онкогенную трансформацию клеток и индуцировать образование опухолей у новорожденных животных.

К α-герпесвирусам относятся патогенные для человека вирусы простого герпеса (Herpes simplex) типов 1 и 2, вирус ветряной оспы – опоясывающего лишая и многочисленные вирусы животных. Они обладают высокой цитопатической активностью в клеточных культурах, относительно коротким репликативным циклом и широким кругом хозяев, чувствительных к данным вирусам.

К β-герпесвирусам относятся цитомегаловирусы. Они вызывают сравнительно менее

интенсивные цитопатические изменения в клеточной культуре, обладают более длительным репродуктивным периодом и узким кругом хозяев.

К γ-герпесвирусам относятся патогенный для человека вирус Эпштейн–Барра, а также вирусы обезьян и птиц, вызывающие болезнь Марека у цыплят. Они репродуцируются в лимфобластоидных клетках и специфичны для Т- и В-лимфоцитов. Часто вызывают латентную инфекцию.

Вирусы простого герпеса

Обладают типичными для всех герпесвирусов свойствами.

Культивирование и репродукция. Вирусы хорошо культивируются в курином эмбрионе, образуя белые бляшки на хорионаллантоисной оболочке. Подобные бляшки появляются при репродукции вируса в клеточной культуре.

Вирус проникает в клетку либо прямым путем — непосредственно через повреждения в клеточной оболочке, либо путем пиноцитоза. После депротеинизации вириона его ДНК локализуется в ядре клетки. В ней закодирован синтез ряда ферментов: вирусспецифической ДНК-полимеразы и др., а также структурных белков. После начала репликации вирусной ДНК наблюдается подавление синтеза клеточной ДНК и белков и на освободившихся рибосомах начинается синтез вирусных белков. Из цитоплазмы вирусспецифические ферменты и структурные белки транспортируются в ядро, принимая участие в репликации вирусной ДНК и образовании нуклеокапсида. Внешнюю оболочку нуклеокапсиды приобретают при прохождении через измененную ядерную мембрану клетки. Затем вирионы покидают клетку через вакуоли или трубчатые структуры, сообщающиеся с внешней средой.

Антигены. Различают два серотипа вируса, которые имеют перекрестно реагирующие антигены и отличаются друг от друга типоспецифическими антигенами в РСК и реакции нейтрализации с адсорбированными типоспецифическими сыворотками.

Патогенез и иммунитет. Вирусы герпеса типов 1 и 2 проникают в организм разными путями, вызывая разнообразные клинические синдромы.

Вирус герпеса типа 1 обнаруживается при следующих инфекциях: 1) остром гингивостоматите, встречающемся чаще у детей младшего возраста. Отмечаются везикулярные высыпания на слизистой оболочке ротовой полости, которые могут изъязвляться; 2) герпетической экземе, поражающей главным образом людей, страдающих хронической экземой; 3) кератоконъюнктивите, который может сопровождаться изъязвлением роговицы и пузырьковыми высыпаниями на веках. В ряде случаев при рецидивах заболевания строма роговицы поражается, в результате чего наступает ее помутнение и слепота; 4) менингоэнцефалите, нередко заканчивающимся летальным исходом; 5) герпетической лихорадке. Это наиболее распространенная герпетическая инфекция. Характеризуется образованием везикулярных высыпаний на губах, которые могут изъязвляться. Заболевание может рецидивировать через различные интервалы времени.

Вирус герпеса типа 1 может персистировать в ганглиях тройничного нерва.

Вирус герпеса типа 2 вызывает: 1) генитальный герпес, который характеризуется везикулярно-язвенными поражениями полового члена или влагалища, наружных половых органов и промежности у женщин; 2) герпес у новорожденных, протекающий с поражением мозга

или других органов. Заражение происходит при прохождении плода через родовые пути, пораженные вирусом герпеса.

Вирусы герпеса типов 1 и 2, проникая в организм через повреждения кожи, могут вызывать раневой герпес (например, у стоматологов и медицинских работников других специальностей). Герпетические инфекции часто носят рецидивирующий характер.

У новорожденных определяются материнские антитела в первые полгода жизни ребенка. Антитела к вирусу типа 1 обнаруживаются у большинства лиц юношеского возраста. В период половой зрелости появляются антитела к типу 2.

После первичной инфекции в большинстве случаев вирус сохраняется в латентном состоянии, несмотря на наличие антител, циркулирующих в крови. Комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела появляются в максимальном количестве через 2—3 нед после начала заболевания и часто сохраняются пожизненно. После первичного инфицирования организма человека вирусом типа 1 образуются типоспецифические вируснейтрализующие антитела, принадлежащие к IgM. При инфекции, вызванной вирусом типа 2, определяются антитела аналогичного класса, нейтрализующие оба типа вируса. При повторной инфекции вирусом типа 2 появляются антитела IgG к вирусам обоих типов. Однако антитела присутствуют в организме одновременно с вирусом, в результате чего возникает состояние длительного вирусоносительства. Антитела к вирусу типа 1 встречаются почти у 90% взрослых людей.

Химиотерапия. Для лечения кератитов на ранних стадиях заболевания применяют йоддезоксиуридин, который, являясь антиметаболитом тимина, блокирует синтез вирусной ДНК. Отмечено возникновение резистентных к данному препарату вирусов. Препарат не предупреждает рецидивов.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая

Вирус ветряной оспы идентичен другим вирусам данного семейства. Он репродуцируется в культурах клеток человеческого эмбриона с образованием внутриядерных включений.

Патогенез и иммунитет. Вирус вызывает две различные нозологические формы заболевания. Входными воротами инфекции при ветряной оспе является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Далее вирус попадает в кровь, вызывая вирусемию, затем проникает в эпителиальные клетки кожи, в которых образуются эозинофильные тельца — включения вируса. Для заболевания характерно появление везикулярной сыпи на туловище, лице, конечностях и слизистой оболочке полости рта, а также лихорадки. При заболевании ветряной оспой женщин в первые 3 мес беременности возникает опасность рождения ребенка с врожденными дефектами.

Полагают, что после перенесения ветряной оспы в детском возрасте вирус может сохраняться в течение многих лет в нервных клетках ганглиев задних корешков спинного мозга. У перенесших ветряную оспу вырабатывается пожизненный иммунитет. Однако он не предохраняет от последующего заболевания опоясывающим лишаем, что объясняется

активацией латентного вируса в результате стресса или травматического сдавления нерва.

При опоясывающем лишае вирус обнаруживается в клетках ганглиев задних корешков спинного мозга. По нервным стволам он попадает в клетки кожи, в которых репродуцируется. В результате поражения этих клеток появляется везикулярная сыпь. В процессе заболевания обнаруживаются комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела. Однако опоясывающий лишай может возникнуть на фоне относительно высокого содержания вируснейтрализующих антител.

Специфическая профилактика и лечение. Для лечения обоих заболеваний применяют иммуноглобулин. Наиболее эффективен иммуноглобулин, полученный от людей, переболевших опоясывающим лишаем, так как он предотвращает заболевание и ветряной оспой. Используют также интерферон.

Лабораторная диагностика. Наиболее эффективный метод — вирусоскопия мазков и соскобов, взятых из оснований везикул, в которых после обработки флюоресцирующей антисывороткой обнаруживаются внутриядерные включения вируса и его антигена. Выделение вируса может быть произведено путем заражения везикулярной жидкостью разных клеточных культур. Серодиагностика проводится в РСК и РН с парными сыворотками.

Вирус цитомегалии человека

Общая характеристика. Типичный герпесвирус, характеризующийся более медленным репродуктивным циклом по сравнению с вирусом простого герпеса. Культивируется только в фибробластах человека, вызывая цитопатические изменения в культуре клеток.

Патогенез и иммунитет. Вирус поражает новорожденных, которые инфицируются во время внутриутробного развития. Пока не выяснены пути заражения детей более старшего возраста и взрослых. Для цитомегалии характерно образование очагов цитомегалических клеток в слюнных железах и эпителиальных тканях разных органов. Полагают, что вирус цитомегалии может длительно персистировать в разных органах человека, поскольку у здоровых детей эти клетки обнаруживаются в ткани миндалин, моче и в слюнных железах.

У людей находят комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела к цитомегаловирусу. У многих новорожденных, страдающих цитомегалией, титр антител нарастает в процессе заболевания, что имеет диагностическое значение.

Вирус герпеса Эпштейн — Барра

У людей вызывает инфекционный мононуклеоз, а также ассоциирует с лимфомой Беркитта и карциномой носоглотки.

Общая характеристика. Вирус обладает типичным для герпесвирусов свойствами. Отличается от других представителей семейства своей антигенной структурой. Содержит несколько антигенов: 1) комплементсвязывающий; 2) поверхностный, связанный с внешней оболочкой; 3) капсидный и др.

При заражении вирусом герпеса Эпштейн — Барра В-лимфоцитов человека они приобретают способность к бесконтрольному размножению, т. е. трансформируются в опухолевые клетки.

Серологическое обследование детских контингентов в США позволило установить, что 50% детей до года, почти 90% детей старше 4 лет и столько же взрослых содержат антитела к вирусу герпеса Эпштейн — Барра. Это свидетельствует о широкой распространенности бессимптомной инфекции, вызванной данным вирусом. При этом наблюдается формирование иммунитета к инфекционному мононуклеозу. При данной инфекции вирус выделяется со слюной.

Семейство Poxviridae (поксвирусов)

Сем. Poxviridae включает 6 родов. Заболевание у людей вызывают вирусы, принадлежащие к роду ортопоксвирусов (Orthopoxvirus). Вирусы этого рода имеют разнообразных хозяев (люди, крупный рогатый скот, обезьяны, кролики и другие животные).

Вирус натуральной оспы

К роду ортопоксвирусов относятся вирусы оспы и вакцины (коровьей оспы), вирус оспы обезьян, который может вызывать заболевание и у людей, напоминающее натуральную оспу; вирус Яба, способный индуцировать доброкачественные опухоли у обезьян и человека.

Интерес к вирусу оспы обезьян значительно усилился в последние несколько лет в связи с полной ликвидацией оспы человека и описанием ряда случаев заражения людей обезьяньим вирусом.

Структура и химический состав. Вирионы вируса оспы имеют наиболее сложное строение. Диаметр вируса около 300 нм, по форме он напоминает кирпич или параллелепипед. На ультратонких срезах зараженных клеток хорошо видна структура вириона, который состоит из внешней двуслойной липопротеиновой оболочки, снабженной поверхностными трубчатыми структурами диаметром 8 нм. Под ней располагается вироплазма, в которой содержится нуклеокапсид, имеющий характерную S-образную структуру и два боковых (латеральных) тела (рис. 82).

В составе вириона обнаружены ДНК (5%), белки (87%), липиды (5%), углеводы (3%), сера (менее 2%), а также следы меди, биотина, флавина. Из нуклеокапсида выделено несколько ферментов, в том числе ДНК-зависимая РНК-полимераза.

Вирусная ДНК представляет собой двунитчатую молекулу циркулярной формы. Ее молекулярная масса $150—200 \cdot 10^6$. В такой ДНК может быть закодирована информация к синтезу нескольких сотен белков.

Резистентность. Вирусы очень устойчивы к высушиванию и длительно сохраняются в высушенном состоянии на различных материалах в окружающей среде. Они разрушаются при нагревании до 60°С в течение 20 мин, при обработке 50% этиловым спиртом — в течение 60 мин, 3% раствором хлорамина, лизола и фенола — через 30 мин. Хорошо сохраняются в лиофилизированном состоянии.

Антигены. У вируса оспы несколько антигенов: растворимый термолабильный (L), разрушающийся при температуре 60°С, и термостабильный (S), выдерживающий кипячение; гемагглютинин, а также дезоксирибонуклеопротеиновый антиген (NP). На выявлении LS-антигенов основана серодиагностика оспы.

Не обнаружено антигенных разновидностей у вируса оспы. Имеются перекрестно реагирующие антигены с вирусом вакцины, а также с эритроцитами человека группы А и АВ.

Культивирование и репродукция. Вирус оспы человека репродуцируется в курином эмбрионе с образованием белых плотных точечных бляшек в отличие от аналогичных бляшек красного цвета при

обезьяньем вирусе. Культивируется в культуре клеток обезьян и фибробластов куриного эмбриона.

Процесс взаимодействия вируса с клеткой хозяина начинается с его адсорбции на поверхности клетки. Затем вирус попадает в образующуюся фаголизосомную вакуоль, где в два этапа происходит его депротеинизация («раздевание»).

На первом этапе под влиянием клеточных ферментов разрушается внешняя оболочка вириона и боковых тел и освобождается вирусный нуклеокапсид. Второй этап характеризуется освобождением вирусной ДНК от капсида при участии вируспецифических ферментов, синтезирующихся с помощью содержащегося в нуклеокапсиде вирионного фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Этот этап заканчивается освобождением вирусной ДНК, с которой сразу же начинают транскрибироваться иРНК, несущие информацию для синтеза «ранних» ферментов (ДНК-полимераза и др.), участвующих в репликации ДНК и структурных белков капсида. Затем синтезируется большая часть структурных белков и ферментов, включающихся в нуклеокапсид вириона.

Морфогенез начинается с образования вирусного нуклеопротеида в цитоплазме клетки хозяина. Это сложный многостадийный процесс, который заканчивается формированием зрелых вирионов, содержащих ДНК, заключенную в двойную оболочку, окруженную с противоположных сторон боковыми телами. Вокруг этого образования происходит формирование двухслойной внешней оболочки из компонентов клетки хозяина.

Патогенез и иммунитет. Вирус проникает в организм через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и локализуется в регионарных лимфатических узлах. После первичной репродукции он поступает в кровь, разносится по всему организму и локализуется в клетках лимфоидной ткани. В этих клетках происходит вторичная репродукция вируса, приводящая к повторной, более интенсивной вирусемии и сопровождающаяся клиническими проявлениями заболевания.

Вирус выделяется из крови только в первые дни болезни. Кожные поражения появляются после его проникновения из крови в клетки эпидермиса. Образующиеся на коже пустулы могут быть контаминированы стафилококком, что приводит к бактериемии и даже сепсису.

Интенсивное выделение вируса из организма происходит с 6-го по 9-й день болезни из очагов поражения слизистых оболочек рта. На месте появления пустул происходит некроз кожи, в результате чего у перенесших заболевание остаются рубцы. В клетках кожи появляются цитоплазматические, ацидофильные включения — тельца Гварниери.

Новорожденный получает материнские антитела, которые исчезают через несколько месяцев после рождения. После перенесенного заболевания развивается пожизненный постинфекционный иммунитет. При вакцинации антитела появляются через 8—9 дней и достигают максимальных титров через 3 нед.

Механизм иммунитета связан как с вируснейтрализующими антителами, так и с клеточными факторами. Сами по себе антитела не могут защитить организм от вируса. В клеточном иммунитете большую роль играет гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), которая подавляет репродукцию вируса и его распространение в организме. Существенное значение в иммунитете принадлежит интерферону.

Специфическая профилактика. Активную иммунизацию против оспы начал проводить с 1796 г. английский врач Э. Дженнер. Для этого он использовал вирус коровьей оспы, или вакцины (vacca — корова), из везикул и пустул на руках доярок, ухаживавших за больными

животными. За много столетий до Дженнера в Китае применялся метод вариоляции, заключавшийся в нанесении на слизистую оболочку носа растертых корочек с пустул больного легкой формой оспы.

Впоследствии вакцину против оспы (детрит) готовили из материала, собранного с везикулярных поражений кожи зараженных телят или овец, и консервировали в глицерине. Затем был разработан метод приготовления ововакцины (накопление вируса в куриных эмбрионах) и культуральной вакцины, приготовленной из вируса, выращенного в культуре клеток.

В 1967 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) был разработан план мероприятий по ликвидации оспы во всех странах мира, который был успешно проведен в жизнь при активном участии СССР. Последний случай заболевания, вызванного вирусом оспы человека, зарегистрирован в Сомали в 1977 г. С тех пор не было зарегистрировано ни одного случая заражения людей этим вирусом. Однако в конце 70-х годов в Экваториальной Африке наблюдались заболевания, вызванные вирусом оспы обезьян, который до этого считали непатогенным для человека. В настоящее время, по рекомендациям ВОЗ, обязательная вакцинация против оспы отменена во многих странах, в том числе и в СССР.

Лабораторная диагностика. Используется несколько методов: 1) вирусоскопическое исследование с целью обнаружения элементарных частиц Пашена (см. рис. 38); 2) выделение вируса путем заражения куриных эмбрионов с последующей его идентификацией в РТГА и РН; 3) обнаружение антигена вируса оспы в материале из кожных поражений в РСК и 4) серологические реакции — РСК и РН.

НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ ВИРУСЫ

Вирусы гепатита

Эпидемический, или вирусный, гепатит вызывается по крайней мере двумя вирусами. Один из них — HAV (по первым буквам слов hepatit A virus), или вирус А, является возбудителем инфекционного гепатита, передающегося фекально-оральным путем. Другой вирус — HBV (hepatit B virus), или вирус В, вызывает сывороточный гепатит, передающийся главным образом при переливании крови и инъекциях различных препаратов.

Долгие годы вирусы гепатита не могли выявить в исследуемом материале в связи с их некультивируемостью в клеточных культурах и невозможностью обнаружения в серологических реакциях.

Вирус гепатита В был впервые обнаружен серологическим методом в сыворотке крови больного в Австралии в 1963 г. и назван австралийским антигеном. Вирионы вируса гепатита В описаны в 1970 г. Дейном при электронно-микроскопическом исследовании фекаллий и позднее названы частицами Дейна.

Структура и химический состав. Вирус гепатита А (HAV) идентифицирован методом электронной микроскопии в фекалиях больных. Он представляет собой частицы диаметром 27 нм, капсид построен по кубическому типу симметрии. Вирион данного вируса содержит РНК.

Вирус гепатита В (HBV) представлен тремя морфологическими



83



84

Рис. 83. Вирус гепатита В. Ув. 90 000.
1 — нитевидные формы; 2 — частицы Дейна.

Рис. 84. Вирус SV40. Ув. 280 000.

типами: 1) пустотелыми частицами сферической формы размером около 20 нм, 2) трубчатыми образованиями диаметром 20 нм и длиной до 220—400 нм и 3) вирусоподобными частицами сферической формы с двойной мембраной диаметром около 42 нм (описаны Дейном). Полагают, что только частицы Дейна являются полноценными вирионами, а другие формы представляют собой избыточный поверхностный белок, т. е. капсиды вирионов. В частицах Дейна обнаружены двунитчатая ДНК с молекулярной массой $1{,}6 \cdot 10^6$, имеющая циркулярную форму, а также полипептиды, липиды и углеводы (рис. 83).

Резистентность. Вирусы гепатита А выдерживают нагревание при 50°С в течение 30 мин, частично инактивируются при 60°С в течение 1 ч. Полная инактивация вируса наблюдается при кипячении не менее 30—40 мин.

Вирусы гепатита В длительно (до 6 мес) сохраняются при комнатной температуре, при нагревании до 60°С — около 4 ч. Они устойчивы к эфиру, инактивируются при обработке 5% раствором формалина в течение 12 ч, 3% раствором хлорамина или 1,5% раствором фенола — в течение 2 ч.

Культивирование. Вирусы гепатита не репродуцируются в первичных и перевиваемых линиях клеточных культур, используемых в вирусологической практике. Антиген вируса гепатита В удалось обнаружить иммунофлюоресцентным методом в зараженной этим вирусом культуре гепатоцитов эмбриона человека и в линии диплоидных клеток печени человека.

Некультивируемость вирусов гепатита создает большие трудности при их изучении и получении вакцины.

Антигены. В сферических, трубчатых структурах и оболочках частиц Дейна обнаружен поверхностный HBs-антиген. В его состав входят полипептиды, углеводы и липиды. Антитела к нему называются анти-HBs. С нуклеопротеидом (сердцевиной частицы Дейна) связан второй антиген — сог-антиген, который обозначают HBc-антиген, а антитела к нему — анти-HBc. HBc-антиген обнаружен в ядрах инфицированных гепатоцитов. Содержит несколько полипептидов.

Патогенез и иммунитет. Вирус гепатита А проникает в желудочно-кишечный тракт через рот с пищей и водой. Ведущий механизм заражения вирусом гепатита В — парентеральный. Чаще всего инфицирование имеет место при внесении вируса в организм человека на игле шприца или с хирургическим инструментарием, загрязненным кровью больного, а также при переливании крови.

В пищеварительном тракте вирус А проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки, где первично репродуцируется, затем он поступает в лимфатическую систему и кровь, с которой разносится по организму. Наибольшим тропизмом вирус А обладает к гепатоцитам, в цитоплазме которых он репродуцируется. Полагают, что вирус А может также поражать клетки нервной системы и эритроциты.

Гепатит В начинается с гематогенно-лимфогенной фазы, после чего вирус проникает в гепатоциты.

После перенесения клинически выраженного заболевания, а также бессимптомной формы инфекции развивается напряженный постинфекционный иммунитет.

Бессимптомная инфекция приводит к формированию иммунной прослойки среди населения.

Антитела к вирусу HAV встречаются у 30% больных. Они относятся к IgM и IgG и выявляются в первые дни желтушного периода.

Антитела к вирусу В — анти-HBc и анти-HBs — обнаруживаются у 50% больных гепатитом. Они выявляются в низких разведениях сыворотки крови через 1—4 нед после парентерального заражения и определяются в течение длительного срока — от 6 мес до 3 лет. Анти-HBc обнаруживаются через 2—10 нед после появления HBc-антигена и сохраняются продолжительное время, особенно при хронической инфекции.

Лабораторная диагностика. Проводится путем обнаружения антигенов и антител в крови. С этой целью применяют наиболее чувствительные и специфические иммунологические методы: иммуноферментативные реакции, радиоиммунный метод, а также встречный иммуноэлектрофорез, РНГА и др.

Специфическая профилактика. При гепатите А используют иммуноглобулин, полученный из смеси донорских сывороток крови взрослых людей. Введение иммуноглобулина в инкубационном периоде предохраняет от заражения в 80—90% случаев. Его применение через 6 нед после заражения неэффективно.

Изучается несколько типов вакцин, приготовленных из HBs-антиге-

на, выделенного из крови доноров, ранее перенесших инфекцию. В последние годы ведутся работы по пересадке вирусных генов, контролирующих образование данного антигена, в клетки E. coli, которые смогут вырабатывать большое количество антигена вируса гепатита, необходимого для приготовления вакцины с целью массовой профилактики этого тяжелого инфекционного заболевания.

ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

В 1908 г. В. Эллерман показал, что фильтрующиеся агенты вызывают лейкозы у кур. П. Раус в 1911—1912 гг. выделил аналогичные агенты из куриной саркомы. В 1933 г. Р. Шоуп установил фильтруемость возбудителя папилломы и рака у кроликов, а в 1936 г. Дж. Биттнер — рака молочной железы у мышей. Только в конце 40-х — начале 50-х годов было окончательно доказано, что все ранее открытые фильтрующиеся агенты являются вирусами. В 1961 г. А. Гросс открывает вирус лейкоза мышей и получает убедительные доказательства его вертикальной передачи. Успех А. Гросса был связан с тем, что он заражал новорожденных, а не взрослых животных. Сейчас известно более двадцати вирусов — возбудителей лейкозов у животных, в том числе у обезьян. В 1957 г. С. Стюарт и др. открыли вирус полиомы мышей (SE-полиома), вызывающий образование разных видов опухолей у многих животных. В 1960 г. из культур клеток почек обезьян резус и циномольгус был выделен вакуолизирующий вирус (SV 40).

В начале 60-х годов была доказана возможность онкогенной трансформации клеток в тканевых культурах. Л. А. Зильбер и независимо от него Г. Я. Свет-Молдавский установили, что вирус Рауса поражает не только птиц, но и млекопитающих, в том числе обезьян. В эти же годы начинается интенсивное молекулярно-биологическое изучение онкогенных вирусов и механизмов трансформации нормальных клеток в опухолевые, которую они вызывают в культуре клеток и организме животных. Проверка онкогенных свойств инфекционных вирусов показала, что некоторые из них, например вирусы герпеса, аденовирусы, могут индуцировать опухоли в организме животных.

В 70-х годах появились многочисленные сообщения советских и иностранных исследователей о вирусной контаминации нормальных и опухолевых клеточных культур животных и человека, и возможной роли онкогенных РНК-вирусов.

В настоящее время установлена вирусная природа ряда опухолей у млекопитающих, птиц и рептилий. Многие из онкогенных вирусов получены в клеточных культурах, хорошо изучены в морфологическом, биохимическом и генетическом отношении. Их онкогенные свойства воспроизведены на чувствительных экспериментальных животных и in vitro в опытах опухолевой трансформации клеток.

Сейчас можно считать установленной вирусную этиологию рака шейки матки и некоторых других опухолей урогенитального тракта, возбудителем которых является вирус герпеса серотипа 2. Однако вирусная этиология большинства форм рака, сарком, лейкозов человека остается только гипотезой, поскольку соответствующие возбудители до сих пор не обнаружены. Это связано с рядом причин, из которых осо-

бого внимания заслуживает «маскировка» вирусной нуклеиновой кислоты в геноме клеток различных тканей.

В 50-х годах Л. А. Зильбером была сформулирована вирусогенетическая теория злокачественных опухолей, которая в последующие десятилетия получила дальнейшее развитие. Согласно данной теории, вирусная ДНК может встраиваться (интегрировать) в клеточный геном и сохраняться там в течение неопределенного времени в репрессированном состоянии. Это положение получило экспериментальные доказательства в опытах с умеренными фагами, способными лизогенизировать бактериальные клетки. Впоследствии методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот была доказана возможность интеграции ДНК некоторых онкогенных вирусов животных (например, вируса SV40 и полиомы) в клеточный геном. Данный метод основан на способности к гибридизации только идентичных по своей первичной структуре нуклеотидных последовательностей ДНК или РНК. Поскольку определенные участки ДНК, выделенные из клеток животного, оказались способными гибридизироваться с ДНК вирусов SV40 или полиомы, было сделано заключение об их идентичности и тем самым доказано наличие вирусных ДНК в клеточном геноме. На основании данных о присутствии вируспецифических иРНК в индуцированных ДНК-содержащими вирусами опухолях животных были предприняты попытки найти в опухолевых клетках человека иРНК, способные соединяться с вирусными ДНК. Пока эти попытки не увенчались успехом.

Информация, закодированная в интегрированной вирусной ДНК, может не транскрибироваться по различным причинам. В определенных случаях, например при облучении, воздействии ряда химических и физических мутагенов (канцерогены и т. д.), происходит транскрипция вирусного генома. При этом возможно образование продуктов, которые расстраивают клеточную регуляцию, что приводит к неконтролиемому делению клеток, т. е. к развитию опухоли.

Серьезным возражением против теории Л. А. Зильбера явилось открытие большого числа онкогенных РНК-содержащих вирусов (онкорнавирусов), вызывающих опухоли у птиц и млекопитающих и контаминирующих клетки самого разнообразного происхождения. РНК этих вирусов не могла встраиваться в клеточную ДНК согласно триаде ДНК — РНК — белок. Однако в 1940 г. после открытия фермента обратной транскриптазы (РНК-зависимая ДНК-полимераза), была доказана возможность образования на матрице вирусной РНК ее ДНК-копии, способной встраиваться в клеточный геном.

Вместе с тем изученные в настоящее время общие закономерности в патогенезе, патологической анатомии, клинике и эпидемиологии злокачественных опухолей животных и человека, выделение вирусов, вызывающих у людей ряд доброкачественных опухолей (бородавки и контагиозный моллюск), а также другие факты свидетельствуют о вирусной этиологии опухолей человека.

Все известные онкогенные вирусы подразделены на две группы: 1) онкогенные ДНК-содержащие вирусы и 2) онкогенные РНК-содержащие вирусы, или онкорнавирусы.

ДНК-содержащие вирусы

К данной сборной группе относятся паповавирусы, а также отдельные представители почти всех семейств рассмотренных ранее ДНК-содержащих вирусов — возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных. Наиболее характерной особенностью ДНК-содержащих онкогенных вирусов является их способность вызывать инфекционный процесс в организме своего хозяина и наряду с этим индуцировать образование различных опухолей в клеточной культуре и организме других хозяев.

Семейство Papovaviridae (паповавирусов)

Название дано по сочетанию первых слогов наименования трех онкогенных вирусов: вируса папилломы людей, кроликов, собак и коров — па, вируса полиомы мышей — по и вакуолизирующего вируса обезьян (SV40) — ва. Кроме того, к этому семейству отнесены идентифицированные в конце 70-х годов 3 вируса, близкие по своим антигенным свойствам к обезьяньему вирусу SV40. Два из них — вирусы SV40 — ПМЛ и JC были выделены из мозга людей, больных прогрессивной многоочаговой лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). Третий вирус — ВК — был выделен из мочи человека с пересаженной почкой, получающего иммунодепрессанты.

Морфология и химический состав. Вирионы имеют сферическую форму, их диаметр до 55 нм. Они представляют собой нуклеокапсиды, лишенные внешней оболочки. Капсид устроен по икосаэдрическому типу симметрии и состоит из 72 капсомеров (рис. 84). В химическом отношении вирионы являются дезоксирибонуклеопротеидами. Они имеют двунитчатую ДНК, замкнутую в виде кольца, ее молекулярная масса $3—5 \cdot 10^6$.

В последние годы получены новые данные, характеризующие молекулярно-биологические особенности этих вирусов. В капсиде паповавирусов, так же как и у трансдуцирующих фагов, обнаружены короткие фрагменты ДНК клетки хозяина. С помощью рестрикционного анализа проведено физическое картирование ДНК вируса SV40 и определена ее первичная структура, т. е. нуклеотидная последовательность, состоящая из 5224 пар азотистых оснований. Картированы гены, ответственные за образование «ранних» белков, Т-антигенов, структурных «поздних» белков капсида. Аналогичным методом изучен и геном вируса полиомы, который оказался сходным с геномом вируса SV40. Кроме того, получены дефектные вирионы, лишенные определенных по протяженности фрагментов ДНК. Это дало возможность определить фрагменты ДНК, необходимые для проявления трансформирующих и других свойств вирусов. Полученные данные представляют большой интерес для дальнейшей расшифровки природы онкогенных вирусов и механизмов онкогенеза.

Резистентность. Паповавирусы являются сравнительно термостабильными, так как выдерживают нагревание до 50°С в течение 60 мин. Они погибают при температуре 70—80°С, инактивируются в 0,25% растворе формалина в большие сроки, чем другие вирусы. Это позволило выделить вирус SV40 из формалинизированной вакцины против полиомиелита и из аденовирусной вакцины, полученных при культивировании вирусов в клетках почек обезьян, являющихся естественными хозяевами данного вируса.

Антигены. Вирусы полиомы, SV40 имеют типоспецифические

нтигены и могут быть дифференцированы в серологических реакциях. Вирусы SV40 — ПМЛ и JC также содержат типоспецифические нтигены, позволяющие дифференцировать их друг от друга. Вирусы олиомы JC и ВК обладают гемагглютинирующими свойствами.

Онкогенность. Вирусы папилломы в отличие от других паповавирусов вызывают опухоли (бородавки) у своих природных хозяев — людей, кроликов, собак, коров. Они содержатся в высоких концентрациях в папилломах. Фильтраты из ткани бородавок вызывают деструкцию и последующую пролиферацию в культурах клеток кожи. Вирусы папилломы человека отличаются по антигенным свойствам от аналогичных вирусов животных. Дифференцировано 4 серотипа, вызывающих у людей несколько доброкачественных эпителиальных опухолей: инфекционные бородавки, инфекционный моллюск, папилломы кожи и слизистых оболочек.

Инфекционные бородавки проявляются в форме обыкновенных плоских бородавок, остроконечных кондилом, папиллом слизистых оболочек полости рта. В пораженных клетках обнаруживаются внутриядерные эозинофильные включения. Чаще всего поражаются дети и юноши в результате прямого контакта с больными или через предметы общего пользования.

Папилломы кожи и слизистых оболочек характеризуются разрастанием покровного эпителия в виде небольших сосочков, выступающих над поверхностью кожи. Они образуются также на слизистых оболочках полости рта, дыхательных и мочеполовых путей. В некоторых случаях приобретают злокачественное течение, чаще всего у людей, зараженных 4-м серотипом вируса папилломы человека.

Вирус полиомы. У многих видов млекопитающих он находится в латентном состоянии. Широко распространен среди диких и лабораторных мышей. Заражение новорожденных мышей происходит через слюну и мочу взрослых животных. В естественных условиях вирусы полиомы не вызывают развития опухолей у своих природных хозяев. Однако при заражении ими новорожденных мышей, а также хомячков, крыс, кроликов и др. возникают саркомы и, реже, эпителиальные опухоли в различных органах. Отсюда название «полиома». Подобными свойствами обладают не только интактные вирионы, но и выделенная из них ДНК. Опухолевые клетки могут пассироваться в виде клеточной культуры, не утрачивая своих онкогенных свойств. Вирус не обнаруживается в опухолевых клетках, в то время как пересадка этих клеток взрослому животному приводит к развитию опухоли.

Вирус SV40. Впервые обнаружен в клеточных культурах, полученных из почек обезьян резус и циномольгус, которые использовали для приготовления вакцины против полиомиелита. В этих культурах вирус репродуцировался, не вызывая цитопатических изменений. Однако при заражении клеток почек африканских зеленых мартышек вирус вызывал цитопатический эффект, который проявлялся в виде вакуолизации цитоплазмы. Отсюда название «вакуолизирующий вирус». Он индуцирует образование сарком у новорожденных хомячков и не оказывает подобного действия при введении хозяевам. У людей вирус SV40 также не способен индуцировать опухоли, поскольку его

случайное введение миллионам детей с вакциной против полиомиелита ни в одном из случаев не сопровождалось развитием какой-либо опухоли. Он выделялся с фекалиями привитых детей в течение нескольких недель. Как и вирус полиомы, его не удалось обнаружить в опухолевых клетках, хотя сами клетки вызывали развитие опухолей у подопытных животных.

В отличие от этих вирусов в клетках мозга людей с ПМЛ обнаружены вирусы SV40 — ПМЛ. Они оказались онкогенными для хомячков и трансформировали их клетки в клеточной культуре. Серологическое обследование здоровых людей в США показало, что около 70% взрослых людей имеют антитела к вирусам JC и ВК.

Основная особенность паповавирусов состоит в том, что они либо трансформируют клетки без репродукции, либо вызывают продуктивную инфекцию, заканчивающуюся гибелью клеток и образованием полноценного вирусного потомства.

Продуктивная инфекция чаще всего наблюдается в пермиссивных (чувствительных), а онкогенная трансформация — в непермиссивных клетках. Этим они отличаются от онкорнавирусов, вызывающих в пермиссивных клетках онкогенную трансформацию их. При продуктивной инфекции наблюдаются репликация вирусной ДНК, образование иРНК, которые транслируют информацию на рибосомы, где синтезируются ферменты и структурные белки капсида. В конечном итоге происходит формирование вирионов, покидающих клетку хозяина. При трансформации клеток не наблюдается ни репликации вирусной ДНК, ни синтеза структурных белков капсида. При этом транскрибируется лишь ограниченное число генов, контролирующих образование вирусспецифических белков, которые необходимы для трансформации клеток.

Одним из таких белков, по-видимому, является так называемый Т-антиген (tumor—опухоль), который обнаруживается в трансформированных клеток. Функции всех этих белков окончательно не выяснены. При онкогенной трансформации вирусная ДНК встраивается в ДНК чувствительных клеток животных, что было доказано методом гибридизации нуклеиновых кислот.

Онкогенные свойства прочих ДНК-содержащих вирусов

Аденовирусы. Вначале были установлены онкогенные свойства аденовирусов серотипов 12, 18 и 31, которые вызывали образование сарком у новорожденных мышей, хомячков, крыс. У этих животных опухоль возникала только в месте введения вируса. Затем оказалось, что и аденовирус типа 7 индуцирует лимфомы и лимфосаркомы у 25% зараженных новорожденных хомячков. Другие серотипы аденовирусов (3, 11, 14, 16 и 21) также обладают способностью вызывать образование сарком у животных, но латентный период был более продолжительный. Аденовирусы, так же как и паповавирусы, не были обнаружены в опухолевой ткани. Пересадка опухолевых клеток здоровым животным приводила к развитию опухолей, а заражение ими культур клеток позволяла поддерживать их жизнеспособность in vitro. Сами аденовирусы, обладающие выраженным цитопатическим дейс-

танием в клеточной культуре, значительно реже трансформировали in vitro клетки человека, хомячков или крыс.

Для онкогенной трансформации клеток требуется не весь геном вируса, а только его небольшая часть, равная примерно 7% от всей ДНК, которая контролирует образование Т-антигена. Она может встраиваться в ДНК клетки хозяина и находиться в ней в интегрированном состоянии. Таким образом, онкогенные аденовирусы ведут себя точно так же, как и вирусы полиомы и SV40.

Вирус простого герпеса типа 2 (ВГ-2). На возможную роль данного вируса в возникновении опухолей у человека указывают следующие наблюдения: 1) обнаружение антител в ВГ-2 у женщин, больных раком шейки матки, значительно чаще, чем у здоровых; 2) передача ВГ-2 половым путем; 3) способность трансформировать фибробласты эмбриона хомячка в опухолевые клетки. В последние годы показано, что не вся, а только небольшая часть ДНК ВГ-2 присутствует в трансформированных клетках.

Вирус герпеса Эпштейн — Барра [ВЭБ]. Данный вирус является возбудителем инфекционного мононуклеоза. Однако его широкое распространение у людей, обнаружение вирусной ДНК и его антигенов в лимфоме Беркитта и карциноме носоглотки сделало ВЭБ вероятным кандидатом в онкогенные вирусы человека. Несмотря на то что лимфома Беркитта распространена у детей, проживающих в странах Экваториальной Африки, а карцинома носоглотки встречается у мужчин китайцев в странах Юго-Восточной Азии, антитела к ВЭБ были обнаружены у населения многих других стран мира. Высокие титры этих антител определялись, как правило, у людей, страдающих упомянутыми онкологическими заболеваниями.

ВЭБ обладает выраженным тропизмом к В-лимфоцитам человека, присутствует в клеточных культурах, полученных из лимфомы Беркитта, карциномы носоглотки, лейкоцитов людей, больных инфекционным мононуклеозом и другими заболеваниями, а также из лейкоцитов здоровых лиц, у которых имеются антитела к данному вирусу. Кроме того, ДНК ВЭБ обнаружена в клетках каршиномы носоглотки у людей, проживающих в разных географических районах мира. При этом вирусный геном переносится опухолевыми клетками, а не Т-лимфоцитами, инфильтрирующими эти клетки.

До настоящего времени ВЭБ не был выделен из указанных опухолей. Этот факт не может подтвердить его этиологическую роль при данных заболеваниях, тем более что в лимфоме Беркитта обнаружены реовирусы и вирус простого герпеса.

Поксвирусы. К онкогенным поксвирусам относятся возбудители фибромы и миксомы у кроликов и ряд других вирусов, вызывающих опухоли у животных. Онкогенность для человека установлена только у одного вируса данного семейства — вируса контагиозного моллюска. Заболевание характеризуется развитием мелких плотных узлов, которые у взрослых локализуются на половых органах и в области лобка, а у детей — на лице, веках и шее. При надавливании из узелков выделяется кашицеобразная масса, содержащая овоидные тельца, названные моллюсками.

Заражение происходит при прямом контакте, в частности половым путем.

данного вида; например, вирусы типов С и В — у мышей или С и D — приматов. Эти антигены связаны с внешней оболочкой вириона и состоят из гликопротеида.

Онкогенность. Типы онкорнавирусов В, С и D различаются по определенному кругу хозяев и характером вызываемых опухолей. К онкорнавирусам типа В относятся вирусы рака молочной железы у мышей. Кроме того, данный тип онкорнавирусов выделен от обезьян с фибросаркомой, лимфосаркомой и лейкозом, а также от многих других животных. Вирусы обнаруживали с высокой частотой в одних генетических линиях мышей и с низкой — в других. Это свидетельствует о существенном значении генетических факторов организма хозяина в возникновении опухолей (аденокарцином) у мышей. Вирионы типа В обнаружены у мышей в молоке, опухоли и крови. В этих случаях передача вируса новорожденным животным происходит через материнское молоко. Некоторые вирусы мышей могут передаваться через яйцеклетки и сперму, т. е. через половые клетки, в геном которых встроена ДНК-копия данного вируса. С другой стороны, в пораженных раком клетках молочной железы мышей обнаружены ДНК-копии данного онкорнавируса.

К онкорнавирусам типа С относятся возбудители многочисленных лейкозов и сарком, обнаруженных у рептилий, рыб, птиц, мышей, крыс, кошек, крупного рогатого скота, обезьян. Лучше изучены вирусы лейкоза и сарком птиц и мышей. К данному типу относится первый онкогенный вирус — вирус саркомы, обнаруженный П. Раусом в фильтратах опухолей кур в 1911 г.

Вирусы лейкоза и сарком птиц имеют перекрестно реагирующие антигены и отличаются друг от друга по типоспецифическим антигенам.

Вирусы и вирусные антигены обнаруживаются в опухолевых клетках, крови, разных органах пораженных птиц.

Заражение кур вирусами лейкоза происходит через фекалии и слюну. Возможна также передача вируса потомству с кровью курицы при наличии у нее вирусемии. Этот путь принципиально отличается от вертикальной передачи вируса с геном родительских половых клеток. Вирусы лейкоза очень широко распространены среди цыплят. В отличие от них вирусы саркомы птиц не могут передаваться через фекалии и слюну инфицированных особей. Они вызывают опухоли у различных птиц (куры, голуби, индюки и др.).

Вирусы лейкоза и саркомы мышей. К данной группе относятся многочисленные онкорнавирусы, вызывающие разные формы лейкоза и сарком у мышей, а также у крыс и хомячков. Новорожденные животные более восприимчивы, чем взрослые. Вирусы обнаруживаются в опухолях и крови пораженных животных.

Вирусы лейкоза и саркомы кошек. Передаются при тесном контакте между животными. Наиболее восприимчивы к ним новорожденные котята. Вирус лейкоза кошек вызывает также саркому не только у своего хозяина, но и у других животных (кролики, собаки, обезьяны).

К онкорнавирусам типа D относятся онкорнавирус рака молочной железы обезьян (вирус Мезон — Пфайзера), а также вирусы, выделенные из перевиваемой линии клеток рака гортани человека К. В. Ильиным и А. Ф. Быковским (вирус ИлБ), и некоторые другие. По своей структуре ВМП и ВИлБ сходны. Вирусы типа D обнаружены при электронно-микроскопических исследованиях во многих

перевиваемых линиях нормальных и опухолевых клеточных культурах животных и человека (карциномы шейки матки человека, почек эмбриона, фибробластов, диплоидных клеток и амниона человека, почек поросенка и др.). Кроме того, обнаружены ассоциации вирусов типа A, C и D во многих перевиваемых клеточных культурах человека и животных.

Онкорнавирусы типа А не принимают, по-видимому, самостоятельного участия в онкогенезе. Полагают, что данный тип является лишь стадией в развитии онкорнавирусов типов В и С, поскольку он обнаруживается только в ассоциациях с ними.

Культивирование и репродукция. Многие онкорнавирусы культивируются в клеточных культурах фибробластов куриного эмбриона и других животных, причем они никогда не вызывают цитопатического эффекта.

При вирогении вирусная РНК не реплицируется. После освобождения из вириона она начинает транскрибироваться посредством обратной транскриптазы в однонитчатую молекулу ДНК, являющуюся копией вирусной РНК. Далее происходят синтез второй нити и замыкание двойной спирали в кольцо, после чего она встраивается в ДНК клетки хозяина. В дальнейшем ДНК-копия онкорнавируса реплицируется в составе клеточной ДНК и передается дочерним клеткам, обеспечивая тем самым генетический вертикальный путь передачи вируса. При продуктивной инфекции ДНК-копия, находящаяся в интегрированном состоянии, является матрицей для образования вирусных иРНК, которые транслируются на рибосомы, где происходит синтез вирусных белков. Вместе с тем они образуют фонд РНК для новых вирионов, формирование которых происходит на клеточной мембране. При выходе из клетки вирионы приобретают внешнюю оболочку.

Онкогенная трансформация клеток. Такая трансформация клеток, вызванная онкорнавирусами, происходит интенсивно и характеризуется длительным выделением соответствующих вирусных агентов. При трансформации клеток птиц, мышей и кошек образуются новые антигены, отличающиеся от структурных вирусных белков. Способность хозяина распознавать такие антигены имеет существенное значение для выяснения механизмов формирования противоопухолевого иммунитета и специфических опухолевых антигенов у других животных и человека. Лучше изучена трансформирующая способность вирусов миелобластоза и саркомы птиц, а также вируса саркомы мышей, который трансформирует эмбриональные клетки как животных (мыши, крысы, хомячки), так и человека.

Механизм онкогенной трансформации клеток в культуре и в организме животных связан с наличием у онкорнавирусов птиц специального гена (src). Этот ген контролирует образование фосфорилированного белка с молекулярной массой 60 000, который обладает протеинокиназной активностью, заключающейся в переносе терминальных фосфатных групп от АТФ к акцепторному белку. Тем самым src-белок может принять участие в биохимических реакциях, которые протекают в клетке и, возможно, имеют отношение к регуляции клеточного деления и его расстройству, что в конечном итоге приводит к образованию опухоли. В нормальных клетках позвоночных животных очень низкая концентрация фосфорсодержащего белка, подобного по своим антигенным свойствам src-белку.

Показано, что в нормальных клетках различных животных содержится ДНК-копии онкорнавирусов соответствующей родовой принадлежности, которые получили название

провирусов, или эндогенных вирусов. Эти копии, ковалентно связанные с клеточной ДНК, обнаружены в соматических и половых клетках разных видов обезьян. Они вертикально генетическим путем передаются потомству. Экспрессия вирусного генома может произойти под влиянием внешних химических или физических воздействий, главным образом мутагенных и канцерогенных агентов.

Согласно гипотезе Р. Хьюбнера и Дж. Тодаро, геном онкорнавирусов, содержащих онкоген, кодирует образование трансформирующего белка, тогда как другие гены данного вируса — образование внутренних антигенов, структурных белков и ферментов, участвующих в репликации вирусной РНК. Транскрипция вирусных генов контролируется регуляторными генами клетки хозяина. Обычно эти гены находятся в репрессированном состоянии. После снятия репрессии начинаются транскрипция онкогена и образование опухоли.

Онкогенность для человека. Частицы, аналогичные онкорнавирусам типа С, были обнаружены с помощью электронной микроскопии в клетках лимфосаркомы и саркомы человека, а также в ткани нормальной плаценты у женщин и приматов. Частицы, напоминающие онкорнавирусы типа В (вызывающие рак молочной железы у мышей), были найдены в клетках раковой опухоли молочной железы и в молоке у женщин племени парси (Индия), у которых эта опухоль встречается с необычайно высокой частотой. Имеются сообщения об обнаружении подобных вирусных частиц у женщин других национальностей.

ВИРУСЫ — ВОЗБУДИТЕЛИ МЕДЛЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

К данной группе вирусов относятся возбудители так называемых медленных инфекций людей и животных. Эти инфекции характеризуются чрезвычайно длинным инкубационным периодом, медленно прогрессирующим развитием заболеваний, поражением одной тканевой системы или одного органа и неизбежным смертельным исходом.

К возбудителям медленных инфекций относится ряд вирусов, объединенных в сборную группу по патогенетическим особенностям вызываемых ими заболеваний, а также по ряду признаков, характеризующих самих возбудителей. Некоторые из них до сих пор не классифицированы, другие относятся к определенным семействам.

По В. Д. Тимакову и В. А. Зуеву, «медленные» вирусы подразделяются на четыре группы. К 1-й группе относят облигатных возбудителей медленных инфекций (вирусы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, висны — мэди, алеутской болезни норок). Вторую группу составляют факультативные возбудители медленных инфекций (вирусы подострого склерозирующего панэнцефалита, врожденной краснухи, лимфоцитарного хориоменингита и др.). Третья группа — это необычные инфекционные агенты, отличающиеся от всех описанных выше вирусов определенными особенностями. К ним относятся возбудители куру, болезни Крейтцфельда — Якоба, скрепи и др. В 4-й группе объединены вирусы, роль которых при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона и др., окончательно не установлена.

Вирусы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)

Вирусы данной группы были выделены в 1970—1972 гг. К ним относятся три вируса: JC, SV40 — ПМЛ и ВК.

Общая характеристика. Вирусы ПМЛ входят в семейство паповавирусов, поскольку они сходны по многим признакам с вирусом SV40, но могут быть дифференцированы от него по антигенным свойствам и электрофоретической подвижности ДНК.

Вирусы JC, SV40 — ПМЛ были выделены из биопсийного материала от больного ПМЛ в первичной культуре глиальных клеток эмбриона человека по цитопатическому действию. Они обладают выраженными онкогенными (индуцируют опухоли у новорожденных хомяков) и гемагглютинирующими свойствами.

Вирус ВК был обнаружен при электронно-микроскопическом исследовании мочи больного, который подвергался иммунодепрессантной терапии после трансплантации почки. Вирус репродуцировался только в культуре клеток (Vero), оказывая при этом цитопатическое действие. Он обладает гемагглютинирующими свойствами.

Все три вируса имеют общий капсидный антиген и типоспецифические антигены, позволяющие дифференцировать их друг от друга и от паповавирусов в РН, РТГА или иммунофлюоресцентным методом.

Патогенез и иммунитет. ПМЛ развивается как осложнение заболеваний у людей, страдающих иммунодефицитными состояниями (системная красная волчанка, болезнь Ходжкина и др.). Полагают, что ПМЛ возникает в результате активации паповавирусов, которые поддерживают латентную форму инфекций в организме людей длительное время. Нарушения в иммунной системе организма приводят к проникновению вируса и его репродукции.

При ПМЛ образуются антитела, которые выявляются в различных серологических реакциях. Серологическое обследование здоровых людей в США показало, что у 69% взрослых людей в сыворотке крови содержатся антигемагглютинины к вирусу JC. Антитела к вирусу ВК были обнаружены у 50% обследованных детей первых трех лет жизни. Приведенные данные свидетельствуют о широком распространении представителей семейства паповавирусов среди людей.

Вирусы висна и мэди

Вирусы висна и мэди являются близкородственными агентами, вызывающими две гистопатологические и клинические формы одной и той же медленной вирусной инфекции овец. Они включены в сем. Retroviridae подсемейство Lentiviridae ввиду наличия обратной транскриптазы.

Общая характеристика. Вирусы висна и мэди по своей структуре близки к онкорнавирусам типа С. Они имеют размеры 70—100 нм, фрагментированную РНК и состоят из рибонуклеопротеида, покрытого двухслойной внешней оболочкой. Эти вирусы культивируются в клетках хориоидного сплетения овец и некоторых других животных.

Вирусы висна инактивируются эфиром, хлороформом, фенолом, формалином, нагреванием при 56°С в течение 10 мин.

Патогенез и иммунитет. Вирусы висны и мэди инфицируют все органы овцы. Патологические изменения появляются первоначально в мозге, легких и в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Заболевание возникает после длительного инкубационного периода и характеризуется развитием в белом и сером веществе головного мозга воспа-

тельных процессов. В конечном итоге наблюдается демиелинизация белого вещества головного мозга, мозжечка, продолговатого и спинного мозга.

Персистенция вируса связана с интеграцией геномов вируса и клетки. Вирус висны выделяется от больного животного на протяжении нескольких лет после заражения и вызывает в организме овец образование нейтрализующих и комплементсвязывающих антител.

Вирусы куру и болезни Крейтцфельда — Якоба

Возбудители представляют собой вирусоподобные агенты, отличающиеся от обычных вирусов человека и животных рядом признаков. Они не способны индуцировать образование антител или клеточный иммунный ответ, что чрезвычайно затрудняет их изучение. Эти агенты невозможно обнаружить при электронно-микроскопическом исследовании, хотя их размеры, по данным ультрафильтрации через фильтры с известной величиной пор, достаточно велики. Они высокоустойчивы к инактивирующему действию высоких температур, УФ-лучам, проникающей радиации, формалину, нуклеазам и другим факторам и в то же время разрушаются фенолом и эфиром. Полагают, что возбудители упомянутых инфекций представляют собой мелкие молекулы ДНК, поскольку они инактивируются ДНК-азой и нечувствительны к РНК-азе.

Вирусы репродуцируются в организме восприимчивых животных и в культурах клеток, приготовленных из тканей зараженных животных.

Патогенетические особенности куру и болезни Крейтцфельда — Якоба характеризуются однотипными дегенеративными изменениями в ЦНС, которые заключаются в дистрофических изменениях нервных клеток, вакуолизации и гибели нейронов, в результате чего серое мозговое вещество приобретает вид губки. Для этих инфекций характерны отсутствие воспалительных явлений и накопление возбудителей в различных органах и тканях задолго до клинического проявления заболевания. Инкубационный период может длиться 5—10 лет.

Источник инфекции — больной человек. Инфекция может передаваться алиментарным и контактным путями. Куру принадлежит к эндемичным инфекциям, встречающимся только у жителей восточной части острова Новая Гвинея, которые заражаются при ритуальном каннибализме, т. е. при поедании органов (мозг и др.) умерших родственников.

При болезни Крейтцфельда — Якоба наблюдаются прогрессирующие дегенеративные изменения стволовой части головного мозга и мозжечка, которые сопровождаются гибелью нервных клеток и дезорганизацией мозговой коры.

Болезнь встречается в виде спорадических случаев, наблюдается в разных странах мира и заканчивается летальным исходом.

* * *

Таким образом, все полнее раскрывается роль вирусов и вирусоподобных агентов в патологии человека. Наряду с типичными инфекциями, характеризующимися сравнительно коротким инкубационным периодом, острым началом и быстрым развитием клинического синдрома, вирусы являются виновниками так называемых медленных инфекций. Прогрессивно развивающиеся поражения ЦНС, вызываемые этими вирусами, приводят к необратимым дегенеративным изменениям, которые являются причиной смертельных исходов. Особое значение приобретают в этом отношении такие широкораспространенные возбудители, как вирусы кори, краснухи и некоторые другие. Длительная персистенция вирусов кори и краснухи в клетках организма человека может привести в конечном итоге к возникновению подострого склерозирующего панэнцефалита в первом случае или аномалиям и порокам развития различных органов при внутриутробной инфекции во втором.

При медленных инфекциях, как правило, имеют место нарушения

иммунной системы организма. Показано, что некоторые персистирующие вирусы, например вирус кори, представляют собой мутанты диких «полноценных» типов этих вирусов.

МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ

В 1854 г. Р. Вирхов впервые назвал грибковые заболевания людей и животных микозами. В 1839 г. Ю. Шенляйн открыл и подробно описал возбудителя фавуса, или парши, Achorion schoenlenii, а в 1853 г. Ш. Робен открыл возбудителя молочницы, или кандидоза слизистой оболочки ротовой полости, Candida albicans.

Впоследствии возбудители микозов привлекли к себе внимание многих биологов и врачей в различных странах мира (Р. Сабуро, М. Ланжерон, Е. Брумпт, Р. Ванбрезегем и др.), которые внесли существенный вклад в развитие медицинской микологии.

Основоположником медицинской микологии в России является Н. В. Сорокин. После Великой Октябрьской социалистической революции медицинская микология получила широкое развитие. Г. А. Надсон, О. Н. Подвысоцкая, А. Н. Аравийский, А. М. Ариевич, П. Н. Кашкин и другие советские исследователи обогатили ее важными сведениями, касающимися морфологии, культуральных особенностей патогенных грибов, разработали оригинальные методы получения антигенных препаратов, а также экспериментальные модели микозов на животных. Однако до сих пор не решены многие вопросы морфогенеза и дифференциации патогенных грибов, их природы, механизмов патогенности, генетики. Актуальной задачей является создание активных средств и специфичных иммунопрепаратов, а также других лекарственных веществ для борьбы с грибковыми заболеваниями.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРИБОВ

Известно около 100 000 видов грибов, из которых несколько десятков (не более 100) могут вызывать заболевания у человека и животных. При этом только возбудители дерматомикозов и кандидозов способны передаваться от человека к человеку.

Современные представления о патогенных грибах базируются на принципах общей микологии (mykes — гриб, logos — наука).

Морфология и культуральные свойства. Грибы обычно размножаются спорами. В благоприятных условиях спора, прорастая, образует ростковую трубочку, которая удлиняется за счет дистального конца и превращается в нить — г и ф у (филамент). Впоследствии в гифе могут возникнуть поперечные перегородки — с е п т ы, располагающиеся позади верхушки растущей нити. В таком случае образуется септированная гифа (у высших грибов). Некоторые грибы не образуют септ, и тогда грибная нить остается несептированной (у низших грибов) (рис. 86).

У базидиальных (высших) грибов, к которым относятся шляпные съедобные и несъедобные (ядовитые) виды, образуются так называемые пряжки (своеобразные маркеры базидиомицетов), обеспечивающие контакт двух соседних клеток.

Продолжая расти и ветвиться, гифы переплетаются и образуют

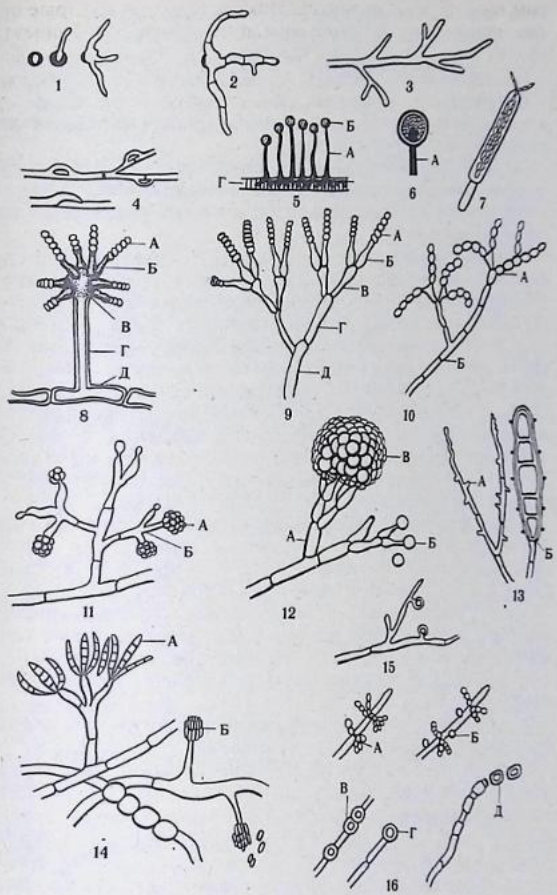


Рис. 86. Морфология и строение грибов.

1 – прорастание споры; 2 — гифы с перегородками (септами); 3 — несептированная гифа; 4 – пряжки у базидиальных грибов; 5 — репродуктивный (А, Б) и вегетативный (Г) мицелий: А – спорангиеносец, Б – спорангии; 6 — спорангий со спорангиеспорами: А — спорангиеносец; 7 – зооспорангий с зооспорами; 8 – Aspergillus species: А — конидии, Б — стеригмы, В — пузырек, Г — стебель, Д – опорная клетка, Б–Д – конидиеносец; 9 — Penicillium species: А — конидии, Б — стеригмы, В — метулы, Г — веточки, Д – стебель, Б–Д – конидиеносец; 10 — Fonsecaea species: А – конидии, Б – конидиеносец; 11 — Trichoderma species: А — конидии, Б — конидиеносец; 12 — Gliocladium species: А – конидиеносец, Б – конидии, В – слизь; 13 — Microsporum species: А – микроконидии, Б – макроконидии; 14 – Fusarium species: А — макроконидии, Б — микроконидии; 15 — педициллятные конидии; 16 – таллоспоры: А – бластоспоры, Б — псевдоконидии, В — интеркалярные хламидоспоры, Г — терминальная хламидоспора, Д – артроспоры.

(плазмалемма) грибов, так же как и у других эукариотов, содержит стеролы.

Клеточная стенка грибов представлена микрофибриллярным матриксом углеводной природы. Он состоит преимущественно из гексоз и гексозаминов. В состав клеточной стенки грибов входит хитин, построенный из остатков N-ацетилглюкозамина, соединенных гликозидными связями. Ответственными за его синтез являются хитосомы. Больше хитина в клеточных стенках нитчатых форм, чем у дрожжевых микроорганизмов. Последние содержат нерастворимый глюкан, состоящий из остатков глюкозы с присоединенными боковыми цепочками. Этот гликановый матрикс «заполнен» растворимым маннаном, который определяет антигенную специфичность дрожжей.

Некоторые дрожжи содержат в клеточной стенке до 10% (в пересчете на сухую массу) фосфолипидов.

Физиология. Грибы — гетеротрофные, бесхлорофильные аэробные или факультативно-анаэробные микроорагнизмы. Многие виды растут на минимальных питательных средах с органическим источником углерода и такими источниками азота, как нитраты и соли аммония. Есть термофильные грибы, растущие при температуре 50°С и выше.

Многие грибы обладают достаточно разнообразным набором ферментов; некоторые из них являются факторами патогенности. Отдельные ферменты способны расщеплять сложные органические вещества: древесину, кожу, кости, воск и даже синтетические полимеры. Грибы нередко являются одной из главных причин микробиологической коррозии различных изделий, приборов и аппаратов.

СИСТЕМАТИКА ГРИБОВ

Грибы подразделяются на четыре класса: Phycomycetes — водные грибы, Ascomycetes — сумчатые грибы, Basidiomycetes — базидиальные грибы и Deuteromycetes, или Fungi imperfecti, — несовершенные грибы.

В классе Phycomycetes объединены преимущественно водные (Phyco – морская водоросль) грибы. Фикомицеты имеют несептированный мицелий, им присуще бесполое и половое размножение. У фикомицетов, размножающихся бесполым путем, репродуктивные органы представлены спорангиеносцами со спорангиями, содержащими бесполые спорангиоспоры, у размножающихся половым путем – половыми спорангиоспорами. Различные виды имеют неодинаковые половые циклы. Те из них, которые обитают в водной среде, являются подвижными (со жгутиками) гаметами. Каждый жгутик состоит из девяти параллельных нитей, напоминая скорее реснички Protozoa и высших животных, чем жгутики бактерий.

Ascomycetes – сумчатые грибы. Они образуют сумки с половыми спорами, или аскоспорами. Последние возникают в результате спаривания клеток, слияния мужских и женских ядер, двух делений – мейотического и обычно одного конечного митотического деления. В результате образуется, как правило, 8 аскоспор в одной сумке.

Basidomycetes — базидиальные грибы. Отличаются от других грибов половыми базидиоспорами, возникающими на базидиях. К ним относятся съедобные и несъедобные (ядовитые) шляпные грибы, головневые грибы. Базидиомицеты могут вызывать различные болезни растений; в редких случаях их несовершенные формы (например, Cryptococcus) вызывают заболевания у людей. Ядовитые алкалоиды, образуемые некоторыми видами шляпных грибов, могут быть причиной смертельных отравлений людей. Отдельные токсины грибов являются важными фармакологическими веществами (мускарин, псилоцибин и др.).

Deuteromycetes — несовершенные грибы, у них не обнаружено полового размножения. Большинство болезнетворных грибов отно-

сится к дейтеромицетам. Они имеют септированные гифы (высшие грибы), размножаются бесполым репродуктивным путем с помощью конидий. Их конидиальные формы похожи на конидиальные формы аскомицетов. Полагают, что половая фаза у Deuteromycetes исчезла в процессе эволюции, хотя в редких случаях у некоторых дерматофитов она проявляется.

Дейтеромицеты представляют собой временную группу грибов, включающую виды, у которых пока не обнаружены совершенные формы развития — половые стадии.

Грибы могут быть одноклеточными (дрожжи) и нитчатыми (плесени). Многие виды проявляют так называемый диморфизм, т. е. способность расти в той или иной форме в зависимости от окружающих условий. В инфицированных тканях они выявляются обычно в виде дрожжеподобных клеток, а при культивировании in vitro — в форме типичных плесневых микроорагнизмов. При этом происходят заметные сдвиги в содержании гликопротеидов в клеточных стенках. Так, при росте в дрожжевой фазе существенно возрастает количество маннанопротеида сравнительно с содержанием его в гифальных клетках (30 и 10% соответственно). Важная роль при этом принадлежит углеки-слоте, способствующей переходу нитчатых форм в дрожжеподобные. Диморфизм важен с клинической точки зрения, поскольку многие патогенные для человека грибы являются диморфными: Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Candida tropicalis, Coccidioides immitis и др.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗВАННОГО ПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ

Заболевания, вызванные патогенными грибами, называются микозами. Их можно подразделить на 4 группы в зависимости от локализации поражений: 1) системные, или глубокие, микозы. Поражаются внутренние органы, часто наблюдается диссеминация с вовлечением в патологический процесс различных тканей. К этой группе относятся кокцидиоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз, североамериканский и южноамериканский бластомикозы;

2) подкожные, или субкутанные, микозы. Поражаются кожа, подкожная клетчатка, фасции и кости. К ним относятся споротрихоз, хромомикоз, мадуромикоз;

3) эпидермомикозы. В патологический процесс вовлекаются эпидермис, волосы и ногти. Возбудители — дерматофиты или дерматомицеты. Поэтому вызываемые ими заболевания называются дерматомикозами;

4) поверхностные микозы, или кератомикозы. Поражаются лишь волосы и самый поверхностный роговой слой эпидермиса. К ним относятся разноцветный лишай (малассезиоз), черный лишай (кладоспориоз), белая пьедра (трихоспороз) и черная пьедра (пьедраиоз).

Возбудители глубоких и субкутанных микозов обычно обнаруживаются в почве. Входные ворота инфекции при разных микозах различны. Системные микозы развиваются после вдыхания спор возбудителя, а подкожные — после непосредственного попадания спор или мицелиальных фрагментов в кожную рану (например, царапину от колючки соответствующего кустарника).

Глубокие микозы напоминают хронические бактериальные инфекции, вызванные микобактериями, актиномицетами. Первичные поражения обычно затрагивают легкие и протекают в форме острых пневмоний. Хронические формы встречаются реже. Они медленно прогрессируют и характеризуются образованием нагноительных или гранулематозных поражений; иногда возникают легочные каверны и патологический процесс распространяется на плевру. Возбудители глубоких микозов могут распространяться гематогенным путем по всему организму, образуя метастатические абсцессы или гранулемы в любых органах и тканях. При системных микозах, как правило, наблюдается аллергия с развитием гиперчувствительности замедленного типа. Однако эти заболевания неконтагиозны, т. е. не передаются от человека к человеку или от животного к человеку. До открытия антифунгальных полиеновых антибиотиков глубокие диссеминированные микозы заканчивались, как правило, смертью. Некоторые из возбудителей системных микозов относятся к числу особо опасных (Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum) ввиду их высокой контагиозности.

Субкутанные микозы чаще наблюдаются в сельских местностях и тропических регионах. Заболевание начинается незаметно и медленно прогрессирует с образованием подкожных абсцессов и гранулем, часто достигающих поверхности кожи, формируясь в виде хронических, изъязвляющихся дренирующих поражений. Инфекция может распространяться по лимфатическим путям и сопровождаться возникновением нагноительных, гранулематозных поражений в регионарных лимфатических узлах. Часто заболевание приводит к обезображиванию участков тела и нередко заканчивается летально, хотя диссеминация возбудителя во внутренние органы наблюдается редко.

Подкожные деструктивные абсцессы, распространяющиеся на мягкие ткани, фасции и костную ткань, называют мицетомами (мадуромикоз, или «мадурская нога», по названию местности Мадура в Индии, где впервые был описан данный микоз). Для них характерно образование свищей с гнойными выделениями. В последних (как и в абсцессах) часто обнаруживаются гранулы или друзы, представляющие собой части колоний соответствующих возбудителей. Подобные абсцессы могут быть вызваны также бактериями рода Nocardia и Actinomyces. В этих случаях говорят об актиномикотических мицетомах. Механизмы патогенного действия возбудителей глубоких микозов изучены мало. По-видимому, они связаны с полисахаридами клеточной стенки артроспор и другими элементами гриба, а также с рядом гидролитических ферментов. Токсины у них не обнаружены.

Грибы, вызывающие эпидермомикозы, чаще обитают на коже и ее придатках у млекопитающих. Единичные находятся в почве, и лишь один вид (Microsporum gypseum) относительно часто выделяется из почвы. Следовательно, дерматофиты приближаются к категории облигатных паразитов человека и животных, передающихся при контакте здоровых лиц с больными или с кусочками пораженных волос и эпидермальными чешуйками.

Эпидермомикозы представляют собой хронические инфекции, редко протекающие в тяжелой форме. Воспалительные очаги на

месте инфицирования в большинстве случаев носят локальный характер и не подвержены деструкции. У людей, страдающих этими заболеваниями, как правило, развивается ГЗТ.

Поверхностные микозы, или кератомикозы, являются относительно редкими заболеваниями. Они характеризуются минимальными реакциями макроорганизма на возбудителя, локализующегося в ногтях, волосах или роговом слое эпидермиса.

К условно-патогенным для человека и животных грибам относят некоторые виды Absidia, Aspergillus, Candida, Mucor, Penicillium и др. Некоторые из них могут входить в состав нормальной микрофлоры организма человека (Candida). Чаще всего они осложняют диабет, лейкоз, лимфосаркому, а также начинают проявлять активность у лиц, получающих антибиотики широкого спектра действия, кортикостероиды, цитостатики и лучевую терапию. Возникающая при этом инфекция может быть диссеминированной или локализованной, например кандидозный сепсис, кандидоз слизистых оболочек, аспергиллез легких, аспергиллезный отит и др.

В любом случае состояние макроорганизма оказывает определяющее влияние на характер развития инфекционного процесса независимо от того, является ли возбудитель патогенным или условно-патогенным микроорганизмом.

Иммунология микозов изучена недостаточно. Наиболее характерные особенности противогрибкового иммунитета будут рассмотрены при описании отдельных заболеваний.

ВОЗБУДИТЕЛИ СИСТЕМНЫХ, ИЛИ ГЛУБОКИХ, МИКОЗОВ

Возбудитель кокцидиоидоза (кокцидиоидомикоза)

Возбудитель — Coccidioides immitis — является почвенным грибом, проявляющим диморфизм, т. е. способность образовывать септированный мицелий, характерный для грибов, и так называемые сферулы. Заболевание впервые было описано в 90-х годах XIX века в Аргентине и Калифорнии. Характеризуется «грибовидными» разрастаниями кожи, кахексией и другими симптомами. Возбудитель впервые получен в чистой культуре В. Офюсом и Х. Моффитом в 1900 г.

Морфология. В культуре при комнатной температуре C. immitis растет в виде пушистых белых ватообразных колоний, имеющих субстратный и воздушный мицелий. Субстратный мицелий представлен септированными нитями (3—7 мкм в диаметре), иногда с ракетовидными вздутиями, терминальными и интеркалярными хламидоспорами, а воздушный — артроспорами (2·4—5 мкм). Последние легко отделяются от мицелия и переносятся воздушным путем. Они высоковирулентны. Попадая в организм, артроспоры трансформируются в круглые образования, именуемые сферулами (диаметр 15—60 мкм, реже до 200 мкм), которые имеют толстую оболочку, отграничивающую внутренние мелкие эндоспоры (1—4 мкм). Таким образом, различают две формы возбудителя — культуральную и тканевую (рис. 87).

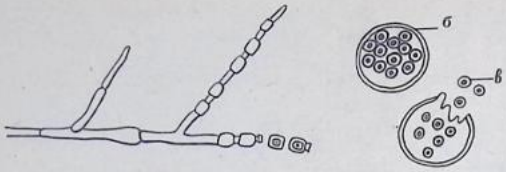


Рис. 87. Coccidioides immitis.
а — воздушный мицелий, распадающийся на артроспоры; б — сферула; в — эндоспоры.

Систематическое положение возбудителя неопределенное, его, по-видимому, следует отнести к группе несовершенных грибов.

Культуральные и биохимические свойства. Культуры C. immitis могут быть выращены при комнатной температуре на многих питательных средах (среда Сабуро и др.) при pH от 2 до 12. Они ассимилируют многие сахара, но ферментируют их без образования кислоты и газа. На глюкозном агаре Сабуро колонии гриба развиваются быстро, формируя обильный ватообразный белый воздушный мицелий, склонный с возрастом приобретать мучнистость и желтовато-бурый цвет. В это время образуются многочисленные артроспоры. Они имеют бочковидную и прямоугольную формы, отделены друг от друга пустыми участками мицелия.

В качестве источника азота культуры гриба C. immitis используют белки или пептон, мочевину, аминокислоты, соли аммония, нитраты. Эти микроорганизмы перевариваются кератин волос и перьев. Источниками углерода могут быть жиры, уксусная и другие органические кислоты (кроме муравьиной), спирты, гексозы, полисахариды, C. immitis не нуждается в витаминах и других факторах роста. В вегетативной форме C. immitis является почти облигатным аэробом.

Сферулы как тканевая форма формируются in vitro из артроспор или мицелиальных элементов только при выращивании гриба на питательных средах, обогащенных асцитической жидкостью, сывороткой или кровью, при 37 °C и повышенном парциальном давлении CO_2.

Антигены. C. immitis, как и большинство других нитчатых грибов, обладает слабо выраженными антигенными свойствами. В иммунологических реакциях (РСК, иммунодиффузии и др,) в качестве антигенов используют комплексные препараты кокцидиоидин и сферулин, которые представляют собой стерильный фильтрат бульонной культуры C. immitis или сферул соответственно. Эти препараты применяются и для кожно-аллергических проб.

Экология и резистентность. Грибы C. immtis обитают в полузасушенных регионах, заселяя преимущественно периферические районы пустынных областей. Эти микроорганизмы активно размножаются после выпадения осадков зимой и следующего за ней долгого сухого лета. Такие условия характерны для юго-запада США, некоторых районов Мексики, Центральной и Южной Америки. Случаи кокцидиоидоза в странах восточного полушария считаются импортированными из западного, так как ни состав почв, ни климат не обеспечивают таких бла-

оприятных условий для развития C. immitis, которые имеются в Северной Америке, где данное заболевание считается эндемичным.

C. immitis резистентен к действию разных химических и физических факторов.

Патогенность. C. immitis обладает высокой вирулентностью только в культуральной форме. При этом одна жизнеспособная артроспора C. immitis при аэрогенном заражении может вызвать заболевание. Вирулентность штаммов может варьировать в широких пределах. Больной человек не опасен для окружающих, если в патологическом материале обнаруживаются только сферулы C. immitis, т. е. тканевая фаза возбудителя.

Клетки мицелия гриба встречаются только в мокроте людей, страдающих легочной кавернозной и гранулематозной формами кокцидиоидоза.

Патогенез. После вдыхания артроспор C. immitis развивается первичная легочная инфекция, которая может протекать бессимптомно или с определенными признаками на фоне ГЗТ, появляющейся через 2 — 3 нед после начала заболевания. Кроме того, инфекция может протекать по типу острого респираторного заболевания. В ряде случаев при этом также через 1 — 2 нед развивается ГЗТ в форме узловатой или многоформной эритемы. Данный симптомокомплекс называется спонтанно излечивающейся «долинной лихорадкой», или «пустынным ревматизмом».

Более чем у половины заболевших наблюдаются изменения в легких, в том числе образование тонкостенных полостей, постепенно исчезающих или сохраняющихся в течение длительного времени. Менее чем у 1% больных первичный кокцидиоидоз в течение года переходит в диссеминированную вторичную форму. Возбудитель распространяется гематогенным путем и локализуется в любом органе или ткани (легкие, глотка, лимфатические узлы, кости, суставы, ЦНС и т. д.). Эта форма инфекции известна как кокцидиоидная гранулема и часто заканчивается смертельным исходом.

Иммунитет. Наследственный иммунитет у представителей разных человеческих рас и народностей неодинаков. Так, у негров первичный кокцидиоидоз встречается в 10 раз чаще, чем у белых, и протекает в диссеминированной форме. Смертность при диссеминированной форме заболевания выше в 5 раз у мексиканцев, в 23,4 раза — у негров и в 192 раза — у филиппинцев, чем у людей других национальностей. Причины таких различий пока неизвестны.

Отмечены некоторые различия в реакциях на заболевание в зависимости от пола. Типичная «долинная лихорадка», т. е. первичный кокцидиоидоз с узловатой эритемой, чаще встречается у женщин, чем у мужчин; напротив, мужчины более склонны к диссеминации первичного инфекционного заболевания, чем женщины. Возраст людей не играет особой роли в возникновении первичного кокцидиоидоза.

При хронических формах инфекции в сыворотке крови больных людей обнаруживают преципитины и комплементсвязывающие антитела, относящиеся к IgG и IgM. У лиц с «долинной лихорадкой» уровень преципитинов в сыворотке крови постепенно уменьшается, и они исчезают спустя 4—5 мес после начала заболевания. Комплементсвязывающие антитела появляются позже преципитинов и сохраняются в течение длительного срока. При диссеминированной форме заболевания титры комплементсвязывающих антител повышаются, что является плохим прогностическим признаком. Гиперчувствительность замедленного типа развивается вскоре (до 3 нед) после заражения. Позже индивидуум становится иммунным к экзогенной реинфекции.

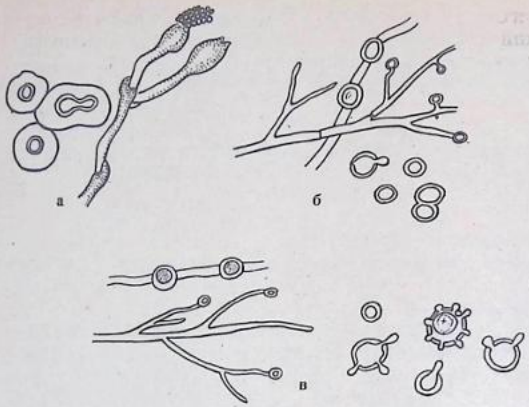


Рис. 89. Дрожжевые и мицелиальные формы.
а — Cryptococcus neoformans; б — Blastomyces dermatitidis; в — Paracoccidioides brasiliensis.

при 20°С образует блестящие слизистые, буреющие со временем колонии. На жидких средах с pH ниже 7,0 продуцирует крахмалоподобный полисахарид и гетерополисахарид сложной структуры. Гриб не ферментирует сахаров, нуждается в тиамине, образует уреазу, не ассимилирует нитраты; в качестве источника углерода потребляет глюкозу, галактозу, мальтозу и сахарозу.

Антигены. По капсульным полисахаридам различают 5 серотипов Cr. neoformans: A, B, C, D и E. Полисахаридный антиген обнаруживается в моче, сыворотке крови, спинномозговой жидкости больных при помощи РСК, иммуноэлектрофореза, реакции непрямой агглютинации с частицами латекса, нагруженных специфическими антителами.

Экология и резистентность. Cr. neoformans обитает в почве, особенно обогащенной голубиным пометом. Его обнаруживают также в насестах и гнездовьях голубей, на карнизах окон, башнях, городских строениях. Птицы высокоустойчивы к криптококковой инфекции в отличие от большинства лабораторных животных.

Криптококкоз возникает спорадически во всех частях земного шара. Наличие капсулы обеспечивает длительное выживание криптококков при резких колебаниях внешней температуры и предохраняет их от губительного воздействия химических и физических факторов.

Патогенность. Вирулентность Cr. neoformans связана с капсульным веществом возбудителя, его быстрым ростом при 37°С, определенным тропизмом к ЦНС и др. Заболевание не передается от человека к человеку или от животных к человеку.

Патогенез. В результате заражения людей Cr. neoformans аэрогенным путем возникает легочный криптококкоз. При распространении возбудителя гематогенным путем наблюдается поражение внутренних органов и ЦНС. Чаще всего криптококкоз протекает в виде

маловыраженных легочных заболеваний. В редких случаях развивается тяжелый хронический криптококкоз с вовлечением в процесс мозга и мозговых оболочек, легких, других внутренних органов, костей и кожи. Хроническое поражение мозга может симулировать мозговые абсцессы или опухоли. Нелеченые тяжелые формы всегда заканчиваются смертельным исходом.

Воспалительные реакции в тканях слабо выражены. В отдельных случаях отмечаются гранулематозные поражения с многоядерными гигантскими клетками. Возбудитель может выявляться внутри макрофагов.

Иммунитет. Иммунитет к повторному заражению при криптококкозах отсутствует. В процессе инфекции образуются небольшие количества агглютининов, преципитинов и комплементсвязывающих антител (IgG). Аллергия появляется редко.

Возбудитель североамериканского бластомикоза

Возбудитель североамериканского бластомикоза (болезнь Джилкриста) — Blastomyces dermatitidis — диморфный гриб, впервые описан Т. Джилкристом и В. Стоксом в 1898 г.

Морфология. B. dermatitidis в тканях, экссудатах и гное образует округлые многоядерные почкующиеся клетки диаметром 8 — 15 мкм с двуконтурной клеточной стенкой. Каждая клетка имеет только одну почку, соединенную широкой основой с родительской. Культуральная форма гриба представлена ветвистыми гифами, несущими круглые или овальные конидии диаметром 2 — 10 мкм на тонких латеральных или терминальных конидиеносцах (см. рис. 89, б).

Культуральные свойства. B. dermatitidis растет на обычных питательных средах при комнатной температуре и при 37°С. На кровяном или мясо-пептонном агаре с глюкозой при 37°С образует складчатые восковидные колонии, состоящие из фрагментированных (трех- или четырехклеточных) филаментов и почкующихся дрожжеподобных клеток, сходных с клетками возбудителя в патологическом материале.

На глюкозном агаре Сабуро при 20°С образует дрожжевые колонии с воздушным мицелием. Мицелиальная форма может быть трансформирована в дрожжевую (тканевую) при пересеве на кровяной агар и выращивании при 37°С.

Антигены. Антигенные свойства клеток B. dermatitidis выражены слабо. Они связаны с полисахаридным компонентом клеточной стенки. Культуральные фильтраты (бластомицин) содержат антигены B. dermatitidis.

Экология и резистентность. Экология гриба изучена недостаточно. Из почвы B. dermatitidis выделяется в единичных случаях. До недавнего времени считали, что бластомикоз встречается только в Канаде, США и Мексике. Поэтому он получил название североамериканского бластомикоза. Однако данное заболевание оказалось распространенным в Центральной Америке и Африке.

Устойчивость гриба к факторам окружающей среды недостаточно изучена, хотя можно предположить, что она сходна с таковой других диморфных грибов, например H. capsulatum.

Патогенез. Предполагают, что заражение человека происходит при вдыхании конидий B. dermatitidis, обитающего в почве. Бластомикоз — хроническая гранулематозная инфекция кожи и внутренних органов, которые поражаются в результате распространения возбудителя гематогенным путем. Заболевание редко ограничивается поражением кожи с последующим воспалением регионарных лимфатических узлов. Начинается обычно с гнойно-папулезных высыпаний, распространяющихся по периферии, затем они приобретают гранулирующее основание с приподнятым сосочковидным или бородавчатым краем и миллиарными абсцессами. При спонтанном заживлении образуются рубцы. В процесс могут быть вовлечены кости, предстательная железа, придатки и яички. Североамериканский бластомикоз чаще встречается у мужчин.

Иммунитет. Сыворотка крови больных бластомикозом, как правило, содержит комплементсвязывающие антитела, реагирующие с клетками возбудителя в дрожжевой фазе и их растворимыми антигенами. Однако перекрестные РСК с гистоплазмином и кокцидиоидином снижают их диагностическую ценность.

У больных часто развивается ГЗТ, которая выявляется в кожно-аллергической пробе с бластомицином. Однако эта проба недостаточно специфична из-за перекрестных реакций с упомянутыми выше аллергенами.

Возбудитель южноамериканского бластомикоза

Возбудитель южноамериканского бластомикоза (син.: бразильский бластомикоз, паракокцидиоидная гранулема, болезнь Лютца—Сплендоре — Альмейды) — Paracoccidioides Blastomyces) brasillensis — представляет собой почвенный диморфный гриб из группы несовершенных грибов. Заболевание впервые описали А. Лютц в 1908 г. и А. Сплендоре в 1909 г.

Морфология. Клетки P. brasiliensis в пораженных тканях и в культуре, выращенной при температуре 37°С, имеют вид толстостенных дрожжевых особей (10—60 мкм) с множественными почками. При комнатной температуре культуры образуют септированный мицелий с интеркалярными и терминальными хламидоспорами, а также маленькими сесильными конидиями (см. рис. 89, в).

Культуральные свойства. На кровяном агаре при 37°С возбудитель растет в виде дрожжеподобного гриба в тканевой форме, а на глюкозном агаре Сабуро при 20°С — в виде мицелиального гриба с сидячими (сесильными) конидиями. Нитчатая форма трансформируется в тканевую при обогащении среды сердечно-мозговым настоем и выращивании гриба при 37°С.

Антигенные свойства P. brasiliensis мало изучены.

Экология и резистентность. Предполагают, что гриб обитает в почве Южной и Центральной Америки (преимущественно в Бразилии). Заболевают чаще сельские жители (главным образом мужчины) вследствие вредной привычки чистить зубы листьями и веточками, с которых конидии и мицелиальные фрагменты попадают на слизистую оболочку рта и десны. Часто встречаются перианальные поражения. Резистентность гриба к факторам окружающей среды изучена плохо.

Патогенез. В отличие от главных системных микозов дыхательные

пути не являются входными воротами инфекции при южноамериканском бластомикозе. Раньше всего возникают поражения на слизистой оболочке рта или носа, затем переходят на кожу лица. При вовлечении в процесс лимфоидной ткани тонкой кишки наблюдаются изъязвления и даже перфорации. Подкожные абсцессы могут открыться на поверхности кожи язвенными поражениями. При южноамериканском бластомикозе, так же как и при других бластомикозах, развивается ГЗТ, которая определяется в кожных пробах с паракокцидиоидином.

Специфическая профилактика и химиотерапия системных микозов

Вакцинопрофилактика системных микозов практически не проводится в связи с низкой эффективностью вакцин.

Для лечения широко используют полиеновые антибиотики, особенно амфотерицин В. Отмечено развитие устойчивости криптококков к данному антибиотику.

Лабораторная диагностика системных микозов

Патологический материал (мокрота, моча, пораженные ткани, биопсированные участки костного мозга, кожи или лимфатических узлов и др.) вначале подвергаются микроскопическому исследованию. Обнаружение малых овальных дрожжевых или других тканевых форм клеток позволяет поставить предварительный диагноз заболевания. Метод иммунофлюоресценции является эффективным способом выявления возбудителя в патологическом материале.

Микологическое исследование проводят путем засева патологического материала на кровяной агар и глюкозный агар Сабуро. Посевы инкубируют в течение нескольких недель при 37°С и 20°С. Выделенные культуры идентифицируют на основании морфологических признаков, пробы на уреазу и др. Для выделения чистой культуры возбудителя иногда прибегают к биопробе. С этой целью заражают белых мышей с последующим посевом пораженных органов (селезенка, печень и др.) на упомянутые питательные среды.

Серодиагностика проводится для определения наличия антител к антигенам возбудителей (кокцидиоидину, гистоплазмину, бластомицину и др.). Антитела обнаруживаются в сыворотке крови через 2—4 нед после начала заболевания. Они определяются в РСК, реакции непрямой агглютинации с частицами латекса, нагруженными антигеном, и в реакции иммунодиффузии.

Гиперчувствительность замедленного типа выявляют с помощью кожно-аллергических проб с соответствующим аллергеном.

ВОЗБУДИТЕЛИ ПОДКОЖНЫХ (СУБКУТАННЫХ) МИКОЗОВ

Возбудитель споротрихоза

Заболевания вызывает Sporotrichum schenckii — почвенный диморфный гриб из группы Deuteromycetes. Впервые выделен Б. Шенком в 1898 г. из подкожных абсцессов. Все другие виды, описанные позже, рассматриваются теперь как S. schenckii.

Морфология и культуральные свойства. В пораженных тканях гриб

образует сигарообразные почкующиеся дрожжевые клетки, которые редко обнаруживаются при микроскопии. Частота находок гриба повышается при исполнении иммунофлюоресцентного метода.

В посевах гноя или материала из кожных поражений на среду Сабуро возбудитель растет быстро при 20°С в мицелиальной форме в виде плоских и влажных колоний. Образует тонкие, около 2 мкм в диаметре, септированные гифы и простые овоидные конидии, которые формируются в гроздьях на верхушках длинных и тонких конидиеносцев, а также по бокам гиф. Пигментация конидий определяет темный цвет мицелия. Пигмент относится к группе меланинов. При выращивании культуры гриба на обогащенной среде при 37°С образуются круглые или овальные почкующиеся дрожжевые клетки. Подобная трансформация отмечается при интратестикулярном введении мицелиальных фрагментов белым мышам. Данный метод позволяет дифференцировать S. schenckii от различных сапрофитов, морфологически сходных с возбудителем споротрихоза.

Экология и резистентность. S. schenckii широко распространен в природе. Встречается на растениях, в почве. В организм проникает через поврежденную кожу. На месте входных ворот инфекции образуется язва, а затем — узлы и абсцессы по ходу лимфатических путей. В редких случаях наблюдается диссеминация возбудителя в легкие, мягкие мозговые оболочки и внутренние органы.

Заболевание носит спорадический характер среди сельскохозяйственных рабочих и садоводов, хотя описаны небольшие вспышки у рабочих промышленных предприятий, имевших контакты с лесоматериалом и растениями.

Лабораторная диагностика. Основана на данных, полученных при микроскопии гноя и пораженной ткани, взятой путем биопсии, иммунофлюоресцентным методом. Чистую культуру выделяют на среде Сабуро при 20°С и 37°С. Серодиагностика проводится в реакции агглютинации дрожжевых суспензий и непрямой агглютинации с частицами латекса, нагруженных антигеном.

Возбудители хромомикоза

Возбудители хромомикоза (син.: хромобластомикоз, бородавчатый дерматит, болезнь Педрозо) — Fonsecaea pedrosoi, F. compacta, F. dermatitidis и др. — представляют собой медленно растущие диморфные грибы из группы Deuteromycetes.

Морфология и культуральные свойства. В экссудатах и тканях грибы образуют темно-коричневые толстостенные округлые клетки диаметром 5—15 мкм, делящиеся с образованием перегородки. Если деление происходит в разных плоскостях с задержкой отчленения клеток, то возникают грозди из 4—8 клеток. В поверхностных слоях гноя клетки могут прорастать с образованием коричневых ветвящихся гиф.

На агаре Сабуро через 5—12 дней вырастают колонии оливково-серого или коричневого (до черного) цвета. Поверхность их пушистая, прикрывающая черный, густо переплетенный септированный мицелий. Возбудители хромомикоза отличаются друг от друга конидиальным плодоношением. Грибы рода Fonsecala имеют темные тонкие

конидиеносцы, которые древовидно разветвляются, образуя терминальные конидии.

У F. pedrosoi (1,5—3 · 3—6 мкм) конидии оливково-черного цвета. Они образуются в результате терминального почкования или непосредственно на концах и по бокам мицелиальных нитей.

У F. compacta конидии тонкостенные круглые или овальные (1,5 · 3 мкм), зеленоватого цвета. Находятся в компактных спорулирующих головках, чем отличаются от конидий F. pedrosoi.

F. dermatitidis вначале растут в дрожжевой форме, образуя мягкие черные влажные блестящие колонии, а затем появляется мицелий по их периферии. Гриб имеет конидии с двумя перегородками (8—12 мкм), один конец которых свободный закругленный, другой — заостренный. Все элементы зеленовато-коричневого цвета.

Экология и резистентность. Возбудители хромомикоза обитают в почве и на растениях. Они хорошо приспособлены к существованию на различных растительных остатках (солома, листья, гнилое дерево и т. д.). Погибают при нагревании до 50°С через 15—60 мин, а при воздействии антисептиков — в течение 20—30 мин.

Рассмотренные виды грибов встречаются преимущественно в тропиках и субтропиках. В настоящее время заболевания хромомикозом описаны в различных частях земного шара.

Патогенез и иммунитет. Входными воротами инфекции являются микротравмы на ступнях ног у сельских жителей. Клетки гриба вызывают бородавчатоподобные разрастания, которые формируются в течение многих месяцев или лет. Они распространяются по ходу лимфатических путей, образуя абсцедирующие узлы типа цветной капусты, полностью закрывающие пораженную область. Диссеминация возбудителя во внутренние органы происходит редко.

В течение заболевания в сыворотке крови появляются комплементсвязывающие антитела, в ряде случаев развивается ГЗТ. Заболевание не передается от человека к человеку.

Лабораторная диагностика. Патологический материал микроскопируют, предварительно выдержав его в 10% растворе КОН. При хромомикозе обнаруживают темные круглые или овальные клетки гриба. Тот же материал засевают на агар Сабуро для получения культур с характерным конидиальным плодоношением. Патогенные виды отличаются от непатогенных сапрофитных черных плесеней отсутствием способности разжижать желатин.

Специфическая профилактика отсутствует. Из химиотерапевтических средств применяют флуцитозин.

Возбудители мадуромикоза

Возбудителями мадуромикоза (син.: мицетома, «мадурская нога») являются грибы или актиномицеты. Грибные мицетомы называют мадуромикозом. Чаще всего они вызываются Pertriellidium (Allescheria) boydii, несовершенная форма которого называется Monosporium apiospermum, а также несовершенными грибами (Aspergillus nidulans и др.).

Морфология и культуральные свойства. В гное обнаруживаются белые, желтые, красные или черные зерна (друзы), состоящие из переплетенных септированных нитей. В актиномикотических зернах обнаруживают только тонкие филаменты (1 мкм в диаметре). P. boydii

растет на агаре Сабуро при 20°С в виде серых колоний, обильно образующих конидии овальной оформы (6 · 9 мкм). Одиночные конидии у P. boydii формируются из верхушек конидиеносцев, темные клейстотеции достигают 50—200 мкм в диаметре, они имеют тонкие стенки и содержат округлые аски с эллиптическими коричневыми аскоспорами (4—4, 5 · 7—7,5 мкм) в каждой сумке. Другие виды грибов различаются по микроскопическому строению и культуральным свойствам.

Экология и резистентность. Возбудителями мадуромикоза являются почвенные грибы, широко распространенные в природе. Они обитают также на различных растительных организмах. Вызываемые ими заболевания зарегистрированы во многих странах мира, включая СССР, но наиболее часто встречаются в Судане, Индии и в других субтропических и тропических регионах.

Грибы достаточно устойчивы к колебаниям температуры.

Патогенез и иммунитет. Возбудитель проникает в организм через травматические повреждения ступней (реже голеней и рук) и начинает медленно развиваться. При этом наблюдается образование папул, глубинных узлов или абсцессов, которые при разрыве превращаются во множественные дренирующие синусы. С распространением инфекции до фасций, мышц и костей, а также развитием фиброзной ткани стопа утолщается и заметно деформируется.

При заболевании образуются антитела IgG и развивается ГЗТ.

Лабораторная диагностика. Основной метод — микроскопическое исследование. Обнаружение зерен в гное, их строение и цвет помогают идентифицировать возбудителя заболевания. Без выявления зерен диагноз «мадуромикоз» поставить нельзя. Желательно получение культур грибов из патологического материала (гноя и биопсированных кусочков ткани).

Специфическая профилактика и химиотерапия отсутствуют.

ВОЗБУДИТЕЛИ ЭПИДЕРМОМИКОЗОВ (ДЕРМАТОМИКОЗОВ)

Заболевания вызываются дерматофитами, поражающими эпидермис и его придатки (волосы и ногти). Возбудителями этих заболеваний являются близкородственные виды родов Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton и Keratinomyces. В 1839 г. Ю. Шенляйн впервые описал фавус (паршу) как грибковое заболевание. В 1845 г. Р. Ремарк назвал этот гриб Achorion schoenleinii. Позже были открыты другие возбудители эпидермомикозов (Microsporum audouinii, Trichophyton tomsurans, Epidermophyton inguinale). Всего описано около 100 видов (особенно многочисленны представители рода Trichophyton).

Дерматофиты не относятся к диморфным грибам. Их дифференциация основывается преимущественно на морфологических и культуральных признаках.

Морфология и культуральные свойства. Дерматофиты образуют септированный мицелий со спиралями, ракетовидными вздутиями, артроспорами, хламидоспорами, макро- и микроконидиями. Они подвергаются плеоморфным изменениям в лабораторных условиях, когда теряют способность к пигментообразованию и формированию конидий. Виды различаются по пигментации и форме колоний, что во многом определяется качеством питательной среды. Дерматофиты

хорошо растут на глюкозном агаре Сабуро. В культуре на волосах некоторые из них растут в совершенной форме, т. е. образуют сумки — аски.

Для трихофитонов (T. mentagrophytes и др.) характерны зернистые или мучнистые колонии с обильными микроконидиями, располагающимися гроздьями на терминальных гифах. У некоторых видов (T. tonsurans) обнаружены многочисленные булавовидные макроконидии, сидящие на коротких веточках.

Микроспорумы образуют толстостенные или тонкостенные макроконидии, состоящие из 8—15 (M. canis) или 4—6 (M. gypseum) клеток. Их колонии окрашены в желто-оранжевый цвет. Некоторые виды (M. audouinii) имеют толстостенные хламидиоспоры. При ультрафиолетовом облучении пораженных микроспорумами волос наблюдается флюоресценция светло-зеленым цветом. Эпидермофитонам присущи 1—5-клеточные булавовидные конидии. Цвет колоний зеленовато-желтый с белым наростом. Кератомицеты имеют большие многоклеточные макроконидии и мелкие овальные микроконидии. Их колонии мучнистые или пушистые от оранжевого до рыже-коричневого цвета.

Антигенные свойства. Выражены слабо. Гликопептиды клеточной стенки дерматофитов являются аллергенами, причем углеводная часть данных соединений обусловливает развитие гиперчувствительности немедленного типа, а пептид — ГЗТ.

Экология и резистентность. Большинство дерматофитов широко распространено в природе. Одни виды обнаруживаются в почве и никогда не вызывают заболеваний у человека, другие в большей или меньшей степени патогенны для людей. Более десятка видов — антропофильные дерматофиты (T. rubrum, T. tonsurans и др.) передаются от человека к человеку; другие — зоофильные дерматофиты (M. canis, T. verrucosum), патогенные для домашних и диких животных, передаются человеку; третьи — геофильные дерматофиты (M. gypseum, M. fulvum), обитают в почве и способны поражать человека.

Дерматофиты достаточно устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Некоторые виды встречаются главным образом в определенных географических регионах.

Патогенез и иммунитет. Возбудители эпидермомикозов поражают эпидермис, волосы, ногти вследствие прямого контакта здорового человека с зараженными чешуйками или волосами от больного индивидуума. Гифы грибов затем прорастают в роговой слой, вызывая разнообразные по клиническому проявлению и локализации заболевания. Отдельные случаи заболеваний связаны с контактом людей (особенно детей) с больными собаками и кошками.

В редких случаях могут развиваться генерализованные формы эпидермомикозов с поражением обширных областей кожи туловища и головы, с вовлечением лимфатических узлов, легочной ткани и даже ЦНС.

При эпидермомикозах наблюдается развитие гиперчувствительности замедленного и немедленного типов.

Лабораторная диагностика. Патологический материал (чешуйки кожи, ногтей, волосы, извлеченные из пораженных мест) микроскопируют, предварительно размягчив их в 10—20% растворе КОН.

Microsporum образует тесные пласты спор в мозаичном порядке вокруг волос, тогда как Trychophyton — параллельные ряды спор снаружи (эктотрикс) и внутри (эндотрикс) пораженных волос.

Волосы, инфицированные Microsporum, флюоресцируют при ультрафиолетовом облучении. Окончательная идентификация дерматофитов проводится в культурах, выращенных в течение 1—3 нед на среде Сабуро при 20°С, по морфологическим особенностям мицелия и спор.

Специфическая профилактика отсутствует. Из антибиотиков используются гризеофульвин.

ВОЗБУДИТЕЛИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ, ИЛИ КЕРАТОМИКОЗОВ

Возбудитель разноцветного лишая (малассезиоза) — Malasse zia furfur — поражает роговой слой кожи, где обнаруживается в виде гроздей круглых толстостенных почкующихся клеток и коротких изогнутых гиф. Отмечается шелушение в виде тонких коричневых чешуек. Поражаются главным образом грудь, спина, живот, шея и плечи — отмечается пигментация или появление коричневато-красных областей, что имеет косметическое значение.

Возбудитель черного лишая (кладоспориоза) — Cladosporium werneckii — локализуется в роговом слое ладоней и подошв, где появляются светло-коричневые (до черных) пятна. Они заполнены коричневатыми ветвистыми септированными гифами и почкующимися клетками возбудителя.

Возбудитель белой пьедры (трихоспороза) — Trichosporon cutaneum — локализуется в чешуйках и волосах бороды. В волосах появляются узелки, которые состоят из гиф и овальных артроспор. На агаре Сабуро гриб растет в виде мягких кремовых колоний, которые с возрастом становятся морщинистыми и серыми, а септированные гифы его легко распадаются на артроспоры.

Возбудитель черной пьедры (пьедраноза) — Piedraia hortai образует плотные черные узелки на волосах головы, в которых содержатся овальные сумки с 2—8 аскоспорами. На агаре Сабуро дает рост в виде зеленовато-черного мицелия с хламидоспорами. Инфекция чаще встречается в странах с тропическим климатом.

УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ И ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИМИ МИКОЗЫ

Аспергиллезы. Различные виды аспергиллов могут быть причиной аспергиллезов. Например, A. fumigatus — повсеместно распространенный высший гриб — может проникать в травмированную роговицу, обожженные ткани, раны или наружное ухо, вызывая соответствующие заболевания, главным образом у лиц с иммунодефицитными состояниями или анатомическими отклонениями в строении дыхательного тракта. A. flavus образует токсины в пищевых продуктах, которые могут служить источником соответствующих интоксикаций.

В тканях, экссудате, мокроте аспергиллы представлены септированными ветвящимися гифами (3—4 мкм в диаметре). На агаре Сабуро они растут в виде серо-зеленых колоний с возвышенными конидиеносцами в центре и радиальными стеригмами с цепочками конидий.

Аспергиллезы трудно поддаются лечению, особенно легочные формы, активно развивающиеся легочные гранулемы и аллергический легочный аспергиллез у лиц с патологией иммунной системы. В первом случае развивается пневмония с образованием очагов некроза в легочной ткани и отмечается вторичная диссеминация гриба в другие органы и

ткани. Во втором случае появляются астма, эозинофилия на фоне высоких титров IgE.

Из химиотерапевтических средств применяют амфотерицин В и флуцитозин.

Кандидозы. Возбудителями кандидозов являются различные виды Candida. Наиболее часто заболевание вызывает C. albicans, впервые описанная Ш. Робеном в 1853 г.

Морфология и культурные свойства. Дрожжеподобные грибы рода Candida представляют собой диморфные грибы, которые относятся к сумчатым.

В патологическом материале и культурах образуют овальные почкующиеся дрожжевые клетки (около 3 · 5 мкм в диаметре) и псевдомицелий. C. albicans хорошо растет на обычных питательных средах при 20°С и 37°С с образованием гладких кремовых колоний, напоминающих колонии бактерий. С возрастом они становятся морщинистыми и шероховатыми. Выращивание культур C. albicans на кукурузном, рисовом, картофельном агарах стимулирует образование терминальных хламидоспор.

На основании характерных особенностей колоний, типа роста мицелия, ферментации углеводов род Candida подразделяют на отдельные виды: C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei и др. В настоящее время известно около 100 видов этого рода, значительное большинство которых не патогенны для людей. Некоторые из них используются в микробиологической промышленности для получения кормового белка.

Антигены. Гликопротеиды клеточных стенок Candida определяют антигенную специфичность видов. В то же время большинство видов подразделено на 6 серогрупп, а вид Candida albicans — на 3 серогруппы: A, B и C.

Экология и резистентность. Различные виды Candida широко распространены в природе, а C. albicans является представителем нормальной микрофлоры человека.

Как и другие дрожжевые микроорганизмы, грибы рода Candida достаточно устойчивы к воздействию факторов окружающей среды (колебания pH, температура, осмотическое давление и др.).

Патогенность. Среди факторов патогенности для дрожжеподобных грибов рода Candida определенное значение имеют полисахаридные и липидные компоненты, эндотоксин, плазмокоагулаза, гемолизины и др.

Патогенез и иммунитет. Дрожжеподобные грибы рода Candida вызывают в соответствующих условиях различные острые или хронические инфекции, носящие локальный или диссеминированный характер. Из них наиболее распространен кандидоз ротовой полости, при котором поражаются ограниченные участки или вся слизистая оболочка ротовой полости и глотки, покрывающаяся белым налетом. Он состоит из гиф и дрожжевых клеток. Данная форма кандидоза особенно типична для новорожденных, инфицированных при рождении, а также для лиц, страдающих тяжелыми заболеваниями разной этиологии (злокачественные опухоли и др.). Кроме того, нередко встречаются кандидозный вульвовагинит, который может

развиваться в период беременности и при диабете; бронхолегочный кандидоз как вторичная инфекция на фоне рака легких, бронхоэктатической болезни и других заболеваний легких; интертригинозный кандидоз, при котором поражения локализуются в крупных складках кожи (межъягодичных, под молочными железами) или на руках при частом увлажнении и мацерации кожи.

К более редким поражениям человека относится кандидозный эндокардит, который вызывается C. parapsilosis у людей, длительное время страдающих хроническими заболеваниями, иногда у наркоманов. Чаще всего различные кандидозы возникают и развиваются у лиц, длительно принимающих антибиотики широкого спектра действия и гормональные препараты, с выраженными нарушениями микробных биоценозов ротовой полости, кишечника, а также иммунной системы организма.

Лабораторная диагностика. Проводят микроскопические, культуральные, серологические исследования. Микроскопируют патологический материал (мокрота, экссудат, тромбы и др.), в окрашенных по Граму мазках и в раздавленной капле ищут почкующиеся клетки и псевдомицелиальные нити. Кожные и ногтевые чешуйки предварительно размягчают в 10% растворе КОН.

Культуры из патологического материала выделяют на агаре Сабуро, суслоагаре при 20°С и 37°С. На рисовом, кукурузном и картофельном агарах выявляют способность культур (C. albicans) образовывать терминальные хламидоспоры.

Серодиагностику проводят с помощью реакций агглютинации, преципитации, связывания комплемента, иммунофлюоресценции и др. Для кожно-аллергических проб применяют различные аллергены. Эти реакции малоспецифичны, но служат показателем компетентности клеточного иммунитета.

Специфическая профилактика и химиотерапия. В качестве специфических профилактических средств иногда используют убитые вакцины (в том числе приготовленные из аутоштаммов).

Из химиотерапевтических препаратов применяют полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, амфотерицин В; некоторые антисептики и другие средства.

Фикомикозы. Грибы, относящиеся к классу Phycomycetes, являются возбудителями фикомикозов. Чаще причиной заболевания служат виды Rhizopus, а затем Mucor. Фикомицеты — низшие грибы. Обычно они не являются диморфными, т. е. не образуют дрожжеподобных клеток. Несептированный мицелий выявляется в культурах и патологическом материале.

Входными воротами инфекции служат дыхательные пути и, реже, травмированные участки кожи и слизистых оболочек. Фикомицеты чаще всего поражают людей, страдающих диабетом, лейкозом, лимфомой и другими тяжелыми хроническими заболеваниями, с ослабленной иммунной системой организма.

При прорастании в стенки кровеносных сосудов фикомицеты вызывают тромбозы (например, в параназальных синусах, легких, желудочно-кишечном тракте).

Лабораторную диагностику проводят путем микроскопического исследования.

Специфическая профилактика отсутствует. Из антибиотиков рекомендуют амфотерицин В.

ПАТОГЕННЫЕ ПРОСТЕЙШИЕ

Общая характеристика

Простейшие — одноклеточные животные микроскопических размеров, широко распространены на поверхности нашей планеты, заселяют различные среды: моря и океаны, пресные воды, почву, организмы многоклеточных животных и растений. Многие простейшие являются паразитами человека. Простейшие относятся к эукариотам. По своему строению они очень разнообразны, но в основных чертах оно соответствует строению клеток многоклеточных животных. Характерная черта морфологии всех простейших — наличие ядра (или нескольких ядер), имеющего мембрану, ядерный сок (кариолимфа), хроматин (хромосомы) и ядрышки. Большинство простейших обладает относительно постоянной формой тела, что обусловлено наличием у них плотной эластичной мембраны (пелликула), образуемой периферическим слоем цитоплазмы. Кроме того, некоторые простейшие имеют опорные фибриллы и минеральный скелет. Цитоплазма простейших содержит структуры, свойственные клеткам многоклеточных животных: эндоплазматический ретикулум, рибосомы, митохондрии, пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), лизосомы, различные типы вакуолей и др.

Многие простейшие способны активно перемещаться в пространстве. У одних форм движение осуществляется посредством псевдоподий — временно образующихся выростов цитоплазмы (амебоидное движение), у других — посредством постоянно существующих органелл — жгутиков и ресничек.

Большинство простейших обладает гетеротрофным типом обмена веществ. У просто организованных форм захват пищи происходит посредством фагоцитоза. Простейшие с более сложной морфологией имеют специальные структуры, способствующие поглощению пищи. Дыхание (поглощение кислорода и выделение углекислоты) осуществляется всей поверхностью тела.

Простейшие относятся к царству Animalia, подцарству Protozoa и делятся на 7 типов. Три из них (Sarcomastigophora, Apicomplexa, Ciliophora) включают паразитических простейших, вызывающих заболевания человека.

Возбудитель амебиаза

Таксономическое положение. Тип Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth 1963; подтип Sarcodina Schmarda, 1871; класс Lobosea Carpenter, 1861; подкласс Gymnamoebia Haeckel, 1862; отряд Amoebida Ehrenberg, 1830; подотряд Tubulina Bovee et Jahn, 1966.

Из паразитирующих у человека представителей этого подотряда наибольшее значение имеет дизентерийная амеба — Entamoeba his-

tolytica Lösch, 1875, обитающая в толстой кишке. Жизненный цикл дизентерийной амебы включает две стадии: вегетативную, к которой относятся четыре морфологически и функционально различающиеся формы (тканевая, большая вегетативная, просветная и предцистная), и стадию покоя (цисты). Стадии переходят одна в другую в зависимости от условий существования в организме хозяина.

Морфология. Тканевая форма (рис. 90, 1) имеет относительно крупные размеры (20—25 мкм). Обнаруживается в световом микроскопе в свежих нативных препаратах из пораженных тканей, реже — из испражнений больного острым амебиазом. Тканевой форме свойственно активное и быстрое перемещение посредством эктоплазматических псевдоподий. На окрашенных железным гематоксилином мазках выявляются детали строения паразита. В цитоплазме различаются два слоя — экто- и эндоплазма. В мелкозернистой эндоплазме располагается ядро. Диаметр ядра 3—8 мкм, по периферии равномерно распределены зерна хроматина; в центре ядра — кариосома. Большая вегетативная форма (рис. 90, 2, 3) обнаруживается в фекалиях больного острым амебиазом. Это наиболее крупная из всех форм паразита (30—40 мкм), а при вытянутых псевдоподиях ее размеры достигают 60—80 мкм. Строение ядра и способ движения такие же, как у тканевой формы. Хорошо дифференцированы слои экто- и эндоплазмы. В эндоплазме, как правило, встречаются фагоцитированные эритроциты хозяина (такие особи амеб называются гематофагами).

Просветная форма амебы (размер 15—20 мкм) обитает в просвете толстой кишки и обнаруживается в фекалиях реконвалесцентов, а также при хроническом течении болезни. Передвигается медленнее, чем тканевая и вегетативная формы. Слои цитоплазмы в спокойном состоянии паразита неразличимы. В цитоплазме выявляются фагоцитированные детрит и бактерии, но эритроциты хозяина никогда не обнаруживаются. Ядро меньших размеров, чем у тканевой формы, и слабо видно на окрашенных препаратах.

Предцистная форма дизентерийной амебы (размер 12—20 мкм) обнаруживается в фекалиях реконвалесцентов, а также бессимптомных носителей паразита. Отличается от других вегетативных форм наиболее медленными движениями. Цитоплазма гомогенная, слабо видны экто- и эндоплазма, включения отсутствуют.

Покоящаяся стадия — циста (рис. 90, 4—6), хорошо сохраняется во внешней среде. Цисты размером 9—14 мкм обнаруживаются в испражнениях реконвалесцентов, хронически больных и носителей. Имеют округлую форму. В окрашенных препаратах хорошо видны их двухконтурная оболочка и ядра (от 1 до 4). Зрелые цисты амеб (см. рис. 90, 6) имеют 4 ядра.

При попадании цист в тонкую кишку человека их оболочка разрушается и из цисты выходит четырехъядерная материнская форма амебы. После деления из нее образуется 8 одноядерных паразитов, которые превращаются в вегетативные формы, заселяющие толстую кишку.

Биология и культивирование. Все вегетативные стадии амебы погибают вне организма хозяина в течение 20—30 мин. В противоположность этому цисты хорошо сохраняются во внешней среде, именно им принадлежит основная роль в заражении человека.

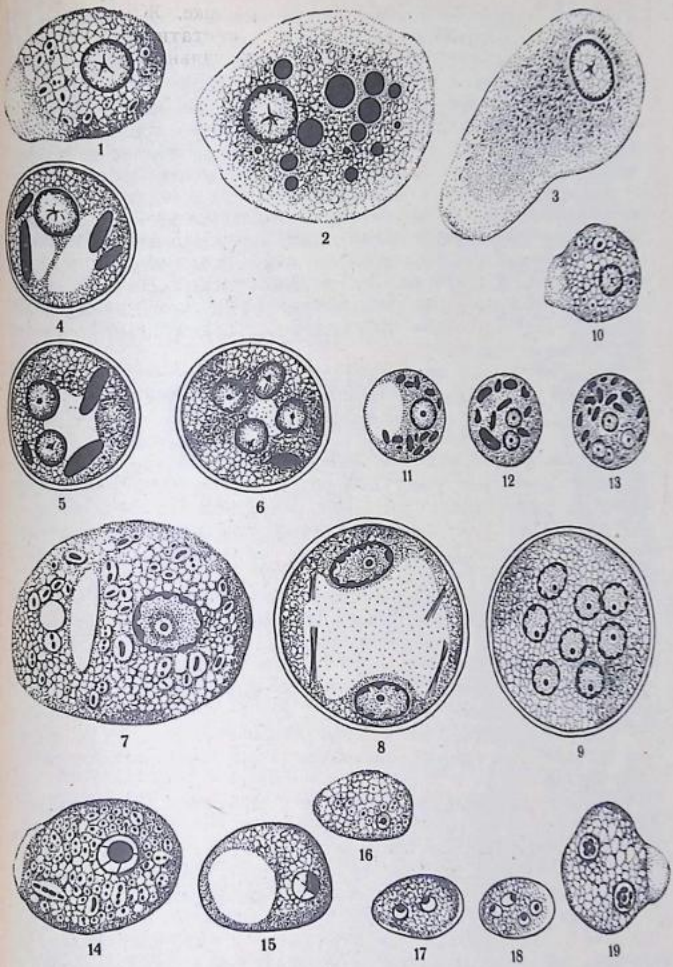


Рис. 90. Entamoeba histolytica. Цифрами обозначены последовательные стадии развития.

Во влажной почве и воде при температуре 17—20°С цисты остаются жизнеспособными до 8 дней. Они могут также сохраняться на охлажденных пищевых продуктах, фруктах, овощах и предметах домашнего обихода. Воздействие низких температур (до −21°С) цисты

переносят в течение нескольких месяцев, но быстро погибают при высокой температуре (более 45°С).

Дизентерийная амеба хорошо культивируется на искусственных питательных средах.

Патогенез. В большинстве случаев при заражении дизентерийной амебой наблюдается бессимптомное носительство паразитов, при котором цисты и просветные формы обитают в кишечнике, не вызывая заболевания. Внедрение паразитов в ткани кишечника и размножение тканевых форм происходят при иммунодефицитном состоянии организма хозяина, а также при дисбактериозе кишечника, когда амебы испытывают недостаток в обычном для них питании — бактериях толстой кишки. Различные штаммы амеб неодинаковы по своей вирулентности для человека. От вирулентности штамма зависит патогенез заболевания (от больных с выраженной клинической картиной выделяют более вирулентные штаммы амеб, чем от бессимптомных носителей).

Механизм проникновения амеб в стенку кишки связан с присущими этим паразитам протеолитическими ферментами. Паразиты разрушают эпителий кишки, что сопровождается некрозом и образованием язв. В основном процесс локализуется в слепой и восходящей кишке, но часто поражаются прямая, сигмовидная кишка и другие отделы кишечника. В тяжелых случаях углубление язв до мышечной и серозной оболочек кишки вызывает перфорацию кишечной стенки и развитие гнойного перитонита. Возможен длительный, хронически протекающий амебиаз, при котором возникают амебомы — опухолевидные образования в стенке толстой кишки.

Если паразиты проникают в кровяное русло, наблюдается развитие внекишечного амебиаза (гематогенная диссеминация амеб). Чаще всего при этом поражается печень; иногда амебные абсцессы развиваются в легких, коже, головном мозге и других органах. В связи с этим различают три клинические формы амебиаза: кишечную (амебная дизентерия), внекишечную и кожную.

Иммунитет. Изучен недостаточно. Однако имеются данные о наличии индивидуальной невосприимчивости к дизентерийной амебе у отдельных лиц.

Экология и профилактика. Амебная дизентерия, по-видимому, является типичным антропонозом, при котором человек служит источником инфекции, заражающим цистами амеб окружающую среду. Особое значение при этом имеет бессимптомное носительство паразитов отдельными лицами, а также наличие хронически больных, длительно выделяющих цисты амеб в окружающую среду.

Основной механизм передачи инфекции — фекально-оральный, дополнительные механизмы: пищевой, водный, контактный, трансмиссивный (через синантропных мух, рассеивающих цисты паразита). Заболеваемость регистрируется круглый год, пик наблюдается в летние месяцы.

Амебиаз встречается во всех странах мира, но наибольшая заболеваемость отмечается в условиях тропического и субтропического климата. В развивающихся странах тропического пояса, где санитарный уровень жизни еще недостаточно высок, заболеваемость

кишечным амебиазом иногда достигает 20—30% от общего числа кишечных инфекций. На территории СССР амебиаз выявляется главным образом в республиках Средней Азии и Закавказья, здесь удельный вес его среди кишечных инфекций сравнительно невысокий (5—10%).

Профилактика амебиаза основана главным образом на активном выявлении и лечении больных. В качестве специфических лечебных препаратов применяют ятрен и дийодохим, действующие на просветные формы амеб; эметин, дигидроэметин, амбильгар, эффективные против тканевых и просветных форм. Больным с амебными абсцессами печени назначают делагил. Препаратами универсального действия при всех формах амебиаза являются метронидазол и фурамид. Большое значение в профилактике амебиаза имеют мероприятия по повышению санитарно-гигиенической культуры населения и оздоровлению окружающей среды.

Некоторые виды свободноживущих амеб из родов Naegleria и Acanthamoeba являются факультативными паразитами человека и вызывают первичный амебный менингоэнцефалит. Эти амебы обитают в воде, влажной почве, навозе и других естественных субстратах и питаются бактериями. Заражение человека происходит главным образом во время купания в водоемах, заселенных амебами, или при вдыхании пыли с цистами этих простейших. Выявлена возможность носительства амеб в носоглотке человека. Заболеваемость спорадическая. Наибольшее число случаев выявлено в США, Австралии, Новой Гвинее и ЧССР. Летальность превышает 90%.

Возбудитель лямблиоза

Таксономическое положение. Тип Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963; подтип Mastigophora Diesing, 1866; класс Zoomastigophorea Calkins, 1909; отряд Diplomonadida Wenyon, 1926; подотряд Diplomonadina Wenyon, 1926; род Lamblia.

Род включает более 100 видов, паразитирующих в организме многих позвоночных и некоторых беспозвоночных. Специфическим паразитом человека, обитающим в верхних отделах тонкого кишечника, является Lamblia intestinalis Lambl., 1859 (= Giardia intestinalis Künst, 1882).

Морфология. Лямблии в вегетативной стадии имеют сложное строение (рис. 91). Длина тела паразита приблизительно 15 мкм, ширина его передней части 7—8 мкм. Форма тела грушевидная, заостряющаяся к заднему концу. Организм обладает хорошо выраженной двусторонней симметрией, причем тело сплющено в дорсовентральном направлении. Спинная сторона тела выпуклая, а брюшная — плоская. В ее передней части имеется присасывательный диск, при помощи которого лямблия плотно прикрепляется к эпителиальным клеткам тонкого кишечника.

При изучении лямблий в электронном микроскопе удалось выявить своеобразную структуру присасывательного диска. Оказалось, что он состоит из плотно прилегающих друг к другу микротрубочек диаметром 22 нм с промежутками между ними около 64 нм. Посередине тела лямблии проходит аксостиль, состоящий из двух эластичных нитей. Лямблия имеет четыре пары симметрично расположенных жгутиков, начинающихся от 8 кинетосом, причем задняя пара жгутиков как бы является продолжением аксостилей. Два ядра лежат справа и слева от аксостилей (в области присасывательного диска). Несмотря на сложный общий план строения, в некотором отношении ультраструктурная

организация лямблии в отличие от других жгутиковых является упрощенной. У них отсутствуют типичный пластинчатый комплекс, типичные митохондрии и сократительные вакуоли.

Попадая в нижние отделы кишечника человека, лямблии могут переходить в стадию цисты. При этом они теряют внеклеточную часть жгутиков и окружаются двухконтурной оболочкой. Цисты имеют овальную форму, их длина 8—12 мкм, ширина 3—10 мкм.

Лямблии — агамные организмы, размножающиеся продольным делением, происходящим в сагиттальной плоскости.

Связь лямблий с позвоночным хозяином является видоспецифической. В частности, лямблии кроликов или мышей не могут существовать в кишечнике человека.

Вегетативная форма лямблий быстро погибает под действием физико-химических факторов. Цисты более устойчивы и во внешней среде могут оставаться жизнеспособными довольно длительное время. Лямблии культивируются на питательных средах, содержащих экстракты дрожжеподобных грибов.

Вопрос о патогенности лямблий до сих пор является дискуссионным. При умеренной инвазии тонкого кишечника зараженность лямблиями может не вызывать болезненных симптомов. Однако часто эти паразиты обусловливают тяжелые кишечные расстройства. Проникая через желчный проток из двенадцатиперстной кишки в желчный пузырь, лямблии могут стать причиной хронического холецистита. Описанные патологические явления обычно проявляются при массивном заражении лямблиями у лиц с ослабленной сопротивляемостью организма. У детей эти явления наблюдаются чаще, чем у взрослых.

Иммунитет при лямблиозе практически не изучен. Диагностика строится на исследовании нативных и обработанных раствором Люголя препаратов, приготовленных из испражнений и дуоденального содержимого больного.

Заболевание представляет собой типичный антропоноз, имеющий убиквитарное распространение. Источником инфекции, по-видимому, служат не только больные, но и здоровые носители. Заражение происходит по типу, обычному для кишечных инфекций. Профилактика строится на выявлении и лечении зараженных лямблиями людей. Для лечения применяют акрихин и аминохинол. Существенную роль в профилактике играют санитарные мероприятия.

Возбудитель трихомоноза

Таксономическое положение. Тип Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963; подтип Mastigophora Diesing, 1866; класс Zoomastigophorea Calkins, 1909; отряд Trichomonadida Kirby, 1947; род Trichomonas Davaine, 1860. Род включает большое количество видов, паразитирующих в организме различных позвоночных. Паразитами человека являются 3 вида: Trichomonas hominis Davaine, 1860 (= T. intestinalis Leuckart, 1879), обитающий в кишечном тракте; T. tenax Müller 1773 (= T. elongata Steinberg, 1862) — паразит ротовой полости и T. vaginalis Donne, 1937 — паразит урогенитального тракта. Последний вид имеет наибольшее значение в патологии человека.

Тело паразита грушевидной формы, длиной 7—20 мкм (T. hominis и T. tenax) и 20—36 мкм (T. vaginalis). На переднем конце расположены

жгутика (у T. vaginalis их 4 или 5), отходящие от базальных зерен. Один из жгутиков идет вдоль края тела по направлению к его заднему концу, прикреплен к телу паразита тонкой ундулирующей мембраной. Остальные жгутики направлены вперед. Через всю цитоплазму, от области базальных зерен до заднего конца тела, проходит опорная эластичная нить (аксостиль), выступающая в области задней части тела клетки. Сферической формы ядро расположено в передней части клетки. У основания жгутиков имеется щелевидное углубление («жгутиковый карман»). Предполагают, что на этом участке тела паразита осуществляется захват пищи (бактерий) посредством фагоцитоза и пиноцитоза. В цитоплазме иногда видны пищевые вакуоли, содержащие бактерии. При электронной микроскопии обнаружено, что эндоплазматический ретикулум локализуется преимущественно в области ядра, а пищевые вакуоли — в задней части клетки. Близ ядра расположена зона Гольджи с большим количеством везикул и цистерн (рис. 92).

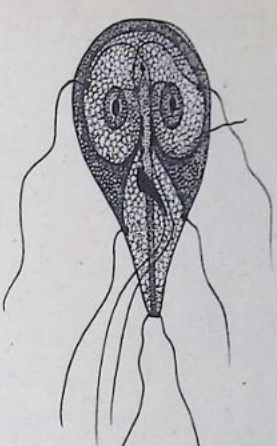


Рис. 91. Строение лямблии (схема).

Помимо указанных различий в размерах тела и количестве жгутиков, отдельные виды Trichomonas отличаются друг от друга строением ундулирующей мембраны: у T. hominis она доходит до заднего конца тела, у T. tenax занимает примерно $^2/_3$, а у T. vaginalis — $^1/_2$ длины тела. Размножаются трихомонады агамно, продольным делением.

Трихомонады — подвижные организмы, быстро перемещающиеся при помощи жгутиков и ундулирующей мембраны. Стадия цисты у них отсутствует. Во внешней среде паразиты быстро погибают, малоустойчивы к нагреванию, несколько более устойчивы к низким температурам. Легко гибнут под действием дезинфицирующих веществ. В воде трихомонады погибают через 30—40 мин. В моче больного сохраняются до 24 ч.

Трихомонады хорошо растут на питательных средах в присутствии бактерий, которыми питаются. В последние годы разработаны среды для выращивания аксенических (безбактериальных) культур трихомонад (среды Тераса, Падченко и др.). Получение аксенических культур позволило изучить антигенные свойства и вирулентность различных штаммов трихомонад. Оказалось, что отдельные виды трихомонад различаются серологически, а T. vaginalis проявляют большую вирулентность в опытах на белых мышах, чем T. hominis.

T. hominis обитает в толстом кишечнике человека, где иногда размножается очень интенсивно. Существует мнение, что при массивном заражении этим паразитом у ослабленных больных и детей ухудшается течение заболеваний толстого кишечника. В целом

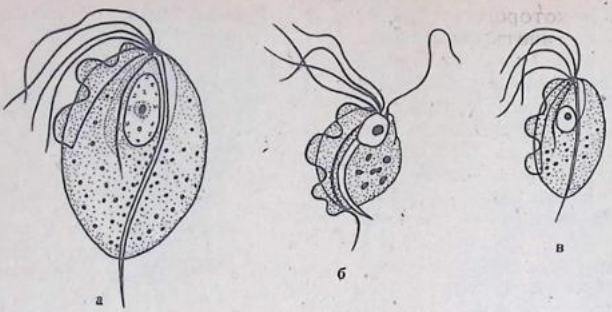


Рис. 92. Трихомонады человека.
а — влагалищная; б — кишечная; в — ротовая.

патогенное значение этого вида, так же как и T. tenax, пока проблематично. T. vaginalis играет важную роль в патологии мочеполовой системы женщин и мужчин. У женщин паразит вызывает воспалительный процесс во влагалище, шейке матки, уретре, у мужчин — уретрит и поражает предстательную железу. Нередко отмечается бессимптомное носительство паразита. Диагноз ставят на основании обнаружения паразитов под микроскопом в мазках из влагалища, шейки матки и уретры. При этом просматриваются как свежие нативные препараты, на которых хорошо видны подвижные паразиты, так и фиксированные мазки, окрашенные по Романовскому — Гимзе.

Иммунитет не вырабатывается, возможно повторное заболевание. Однако в сыворотках рековалесцентов обнаруживаются специфические антитела.

Трихомоноз человека — антропоноз, имеющий убиквитарное распространение. Передается преимущественно половым путем. В редких случаях (при антисанитарных условиях) возможно заражение паразитами через общую постель. Возможность заражения при купании в непроточной воде маловероятна (вследствие сравнительно быстрой гибели в ней паразитов), хотя и не исключается полностью.

Профилактика та же, что и при венерических заболеваниях. Для лечения больных и носителей трихомонад применяют осарсол, энтеросептол, аминарсон, фуразолидон и другие препараты.

Возбудители лейшманиозов

Таксономическое положение. Тип Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963; подтип Mastigophora Diesing, 1866; класс Zoomastigophorea Calkins, 1909; отряд Kinetoplastida Honigberg, 1963; подотряд Trypanosomatina Kent, 1880; род Leishmania Ross, 1903.

Род включает около 20 видов и подвидов. Все они являются паразитами млекопитающих и рептилий.

Среди лейшманий, паразитирующих у человека, наибольшее значение имеют: Leishmania tropica Wright, L. major Yak и L. aethiopica Bray — возбудители кожных лейшманиозов Старого Света; L. braziliensis Vianna и L. mexicana Lainson et Shaw — возбудители кожных и кожно-слизистых лейшманиозов Нового Света; L. donovani Laveran et Mesnil и L. infantum Nicolle — возбудители висцеральных лейшманиозов.

Лейшмании обладают негероксеническим паразитическим развити-

ем, в течение которого проходят стадию промастиготы в беспозвоночном и амастиноты — в позвоночном хозяине.

Морфология. В световом микроскопе, на мазках, окрашенных по Романовскому — Гимзе, амастиготы лейшманий представляют собой круглые или овальные тельца длиной 2—5 мкм. Четко видны цитоплазматическая мембрана, ядро, кинетопласт, в редких случаях — внутриклеточная часть жгутика.

Промастиготы имеют веретеновидную форму, длина их 20—30 мкм, от переднего конца тела отходит жгутик длиной около 20 мкм. Видны ядро и кинетопласт.

Электронно-микроскопическое изучение лейшманий позволило выявить у них трехслойную цитоплазматическую мембрану, примыкающие к ее внутреннему слою пелликулярные микротрубочки, идущие параллельно продольной оси клетки и друг другу. Ядро располагается примерно в середине клетки. Ядерная мембрана имеет типичное для эукариот строение и пронизана порами. В период митоза ядерная оболочка сохраняется. В митотическом ядре насчитывают от 3 до 8 хромосом. Цитоплазма содержит большое количество рибосом. В ней наблюдаются разные включения: волютин, лизосомы, липидные включения, различного типа вакуоли. Хорошо выражен аппарат Гольджи. Митохондриальный аппарат лейшманий состоит из единого «митохондриона», центральную часть которого составляет кинетопласт.

Базальное тельце (блефаробласт), от которого отходит жгутик, и кинетопласт располагаются впереди от ядра клетки. В месте выхода жгутика из клетки имеется вмятина на клеточной мембране («жгутиковый карман», или резервуар).

Ультраструктурная организация промастиготы и амастиготы лейшманий в основном сходна. Однако у амастиготы отсутствует внеклеточная часть жгутика, хотя сохраняются блефаропласт и внутриклеточная часть аксонемы.

Биология и культивирование. Жизненный цикл лейшманий характеризуется облигатной сменой беспозвоночного и позвоночного хозяина (трехзвенная паразитарная система). Беспозвоночными хозяевами (переносчиками) лейшманий служат москиты — кровососущие насекомые из отряда Diptera, подотряда Nematocera, сем. Psychodidae, подсемейства Phlebotominae (рис. 93).

Переносчики лейшманиозов человека относятся к двум родам этого подсемейства: Phlebotomus и Lutzomyia (первый род распространен в Старом, второй — в Новом Свете).

Отдельные виды и подвиды лейшманий специфически адаптированы к существованию в организме определенных видов москитов. Лейшмании размножаются в кишечной трубке москита, претерпевают в ней некоторые ультраструктурные и физиологические изменения, находясь в течение всего данного периода жизненного цикла на стадии промастиготы. Инвазирующая форма промастигот передается позвоночному хозяину при кровососании на нем москита. При этом паразиты передвигаются из желудка, где происходит их первоначальное размножение, в преджелудок, глотку и ротовые части москита. В полость тела насекомого промастиготы не проникают.

Взаимоотношения лейшманий с позвоночными животными не являются строго видоспецифическими. Большинство видов лейшманий имеет достаточно широкий (в видовом отношении) круг позвоночных хозяев. Как правило, среди них выделяются отдельные виды, играющие роль основных носителей: например, большая песчанка (Rhombomys opimus) — основной носитель Leishmania major.

Для некоторых видов лейшманий (L. donovani, L. tropica) основным или даже единственным естественным носителем служит человек.

В организме млекопитающих и человека амастиготы лейшманий

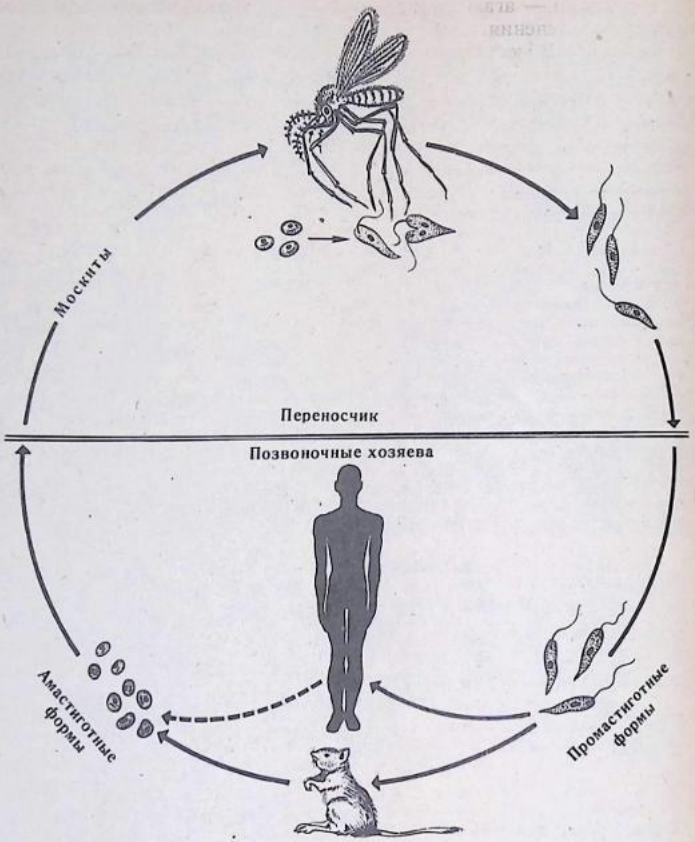


Рис. 93. Жизненный цикл Leishmania major (по А. Я. Лысенко).

ведут себя как внутриклеточные паразиты, поражающие гистофагоцитарную систему хозяина. Различные виды лейшманий характеризуются преимущественной локализацией в тех или иных органах позвоночного хозяина. Так, L. tropica и L. major паразитируют в коже, L. braziliensis поражает кожу и слизистые оболочки, L. donovani — печень, селезенку и костный мозг.

Лейшмании легко культивируются на питательных средах (кровяной агар NNN и др.), на которых растут в виде промастигот. В культуре макрофагов, клеток собачьей саркомы и других клеточных культурах лейшмании развиваются преимущественно как внутриклеточные амастиготы.

Лейшмании — агамные организмы, размножающиеся посредством продольного деления.

Патогенез. В месте инокуляции паразита возникает воспалительный кожный процесс. Лейкоциты на ранних стадиях поглощают и переваривают лейшмании, однако некоторые из паразитов проявляют способность противостоять перевариванию и лизису. Они интенсивно размножаются в макрофагах. Возникает кожное поражение — гистиоцитома. При заражении L. major гистиоцитома остается все время локальной, ограниченной и в дальнейшем претерпевает обратное развитие (самоизлечивающаяся форма кожного лейшманиоза). При американском кожно-слизистом лейшманиозе (эспундии) возбудитель (L. braziliensis) распространяется по организму хозяина вместе с пораженными амастиготами макрофагами. Возникают вторичные очаги инфицированных макрофагов на коже и слизистых оболочках. В дальнейшем пораженные макрофаги метастазируют в хрящевую ткань носа, глотки, гортани. Возникает некроз. Болезнь носит хронический характер, длится десятилетиями и при отсутствии лечения часто приводит к смерти.

При висцеральных лейшманиозах, вызываемых L. donovani и L. infantum, паразиты локализуются во внутренних органах (печень, селезенка, костный мозг). В этих органах генерализованный лимфоцитогенез приводит к сплено- и гепатомегалии и сопровождается гипергаммаглобулинемией и прогрессирующей лимфоцитарной лейкопенией. Без специфического лечения исход, как правило, летальный.

Иммунитет. Основная роль в обеспечении устойчивости к лейшманиозу принадлежит сенсибилизированным лимфоцитам, которые воздействуют на макрофаги, стимулируя их способность противостоять паразитам, и, по-видимому, оказывают цитотоксическое действие на амастиготы, освобождающиеся при разрушении макрофагов. Протективный иммунитет не имеет непосредственной связи с гуморальными антителами. Последние активно вырабатываются при висцеральных лейшманиозах, заканчивающихся летально, а при самоизлечивающихся формах (зоонозный кожный лейшманиоз) выявляются с трудом и в низких титрах. Некоторые формы лейшманиозов (венесуэльский диффузный кожный лейшманиоз, висцеральные лейшманиозы) характеризуются признаками иммунодепрессии, что приводит к быстрому метастазированию паразитов из первичного очага поражения и генерализации процесса. Стойкий протективный иммунитет вырабатывается после зоонозного кожного лейшманиоза (возбудитель — L. major), висцерального лейшманиоза (L. donovani). При эспундии (L. braziliensis) возникает устойчивость к реинфекции, однако полное освобождение организма больного от паразитов (при помощи химиотерапии) крайне затруднительно. Остаточные очаги инфекционного поражения могут вызвать через несколько лет метастазирование паразитов с последующими деструктивными изменениями слизистых оболочек и кожи. Некоторые виды лейшманий дают полуперекрестный иммунитет: L. major — против L. tropica, L. mexicana — против L. braziliensis. Обратного явления (полного перекреста), не происходит.

Лабораторная диагностика. Амастиготы лейшманий выявляют в мазках, окрашенных по Романовскому — Гимзе, приготовленных из

материала лейшманиозных поражений (соскобы кожных поражений, пунктат костного мозга, полученный при стернальной пункции). Применяют методы серодиагностики (непрямая реакция иммунофлюоресценции, реакция меченных ферментами антител и другие тесты).

Экология и профилактика. Лейшманиозы — облигатно трансмиссивные заболевания. Их география в основном определяется распространением переносчиков — москитов, которые встречаются в зонах тропиков и субтропиков всех частей света, а в зоне умеренного пояса — в местах с наиболее теплым климатом (южнее 48°с.ш.). Все формы лейшманиозов отличаются сезонностью заболеваемости, что связано с сезонной активностью переносчиков. Для висцеральных лейшманиозов, вызываемых L. infantum, характерна возрастная специфика заболеваемости: преимущественное поражение детей. Это, по-видимому, связано с возможностью проявления патологического процесса только в условиях иммунодефицита.

Основные формы лейшманиозов следующие.

1. Антропонозный, или поздно изъязвляющийся, кожный лейшманиоз. Возбудитель — L. tropica. Основной переносчик — Phelebotomus sergenti. Роль основного резервуара играет человек. Распространен в древних поселениях и крупных городах Передней и Средней Азии, а также Закавказья. На территории СССР встречается лишь в виде редких спорадических случаев.

2) Зоонозный кожный лейшманиоз (остро некротизирующийся). Возбудитель — L. major. Основной переносчик — Ph. papatasi. Основной носитель — большая песчанка (Rhombomys opimus) массовый грызун пустынных ландшафтов. Типичный зооноз природно-очагового характера. Распространен в сельской местности и природных ландшафтах Передней и Средней Азии, встречается также в Африке.

3. Средиземноморской висцеральный лейшманиоз. Возбудитель — L. infantum. Переносчики (в различных частях ареала возбудителя): Ph. ariasi, Ph. major, Ph. perniciosus, Ph. perfilievi, Ph. smirnovi. Природно-очаговое заболевание. В антропургических очагах основные носители — собаки, в природных очагах — лисы, шакалы и другие хищные животные. Распространен в Средиземноморье и Восточной Африке. К этой же форме очень близок американский висцеральный лейшманиоз (возбудитель — L. chagasi).

4. Индийский кала-азар. Возбудитель — L. donovani. Переносчик — Ph. argentipes. Типичный антропоноз: единственным носителем служит человек. Распространен преимущественно в сельской местности (Индия, Непал и Восточный Пакистан).

5. Различные разновидности кожно-слизистого лейшманиоза (эспундии), распространенные в лесах Бразилии и соседних стран. Возбудитель — L. braziliensis. Переносчики — несколько видов москитов рода Lutzomyia (в разных частях ареала различные виды переносчиков). Носители — многочисленные виды неотропических млекопитающих, обитателей тропического леса (из отрядов сумчатых, неполнозубых, грызунов и хищников). Типичное природно-очаговое заболевание.

Профилактика антропонозных форм лейшманиозов сводится к активному выявлению и лечению больных (резервуара инфекции) при одновременном истреблении переносчиков. Для лечения применяют

лосурьмин, глюкантим, некоторые антибиотики (мономицин). Для стребления москитов используют инсектициды. Большое значение меют общесанитарные мероприятия по ликвидации мест выплода оскитов на территории эндемических очагов.

В профилактике зоонозных форм лейшманиозов используются азличные методы истребления грызунов — основных носителей збудителя и переносчиков — москитов. Применяются также меры ичной профилактики (противолейшманиозные прививки и репелле-ты).

Возбудители трипаносомозов

Таксономическое положение. На уровне высших таксонов то же, что у Leishmania. Возбудители трипаносомозов относятся в обширному емейству Trypanosomatidae, роду Trypanosoma, многочисленные пред-тавители которого паразитируют в организме различных животных гемлокровных и холоднокровных). Паразитами человека являются Trypanosoma brucei Plimmer et Bradford, 1899, — возбудитель африкан-кой сонной болезни, а также Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi Chagas, 909, — возбудитель американского трипаносомоза (болезнь Шагаса). T. brucei, по современным данным, включает 3 подвида:

T. brucei brucei — возбудитель зоонозной формы трипаносомоза, ражает главным образом крупных животных;

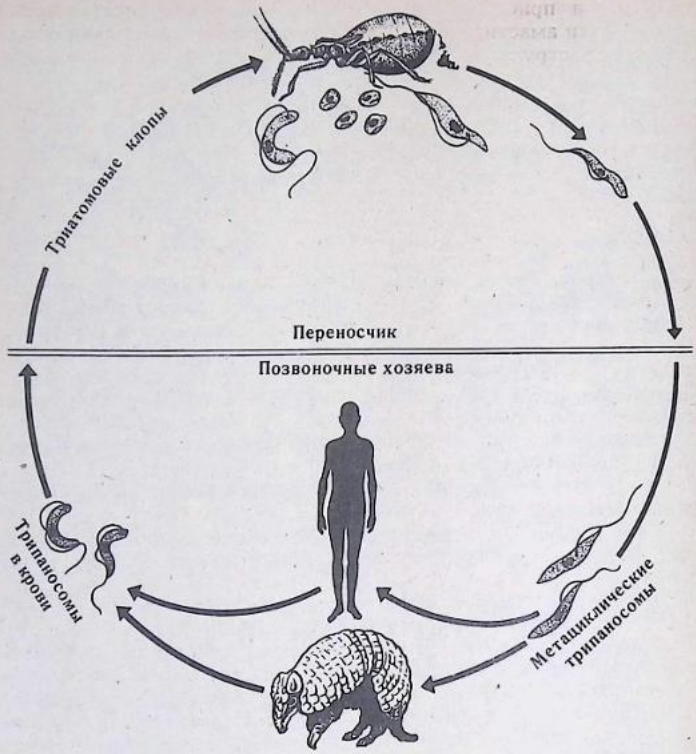
T. brucei gambiense — возбудитель антропонозной формы сонной олезни человека, распространенной преимущественно в Западной фрике;

T. brucei rhodesiense — возбудитель зоонозной формы сонной олезни человека, распространенной в основном в Восточной Африке.

Указанные формы различаются главным образом по степени вирулентности для человека и некоторым экологическим признакам.

Трипаносомы — паразиты с гетероксеническим развитием, в тече-ие которого они облигатно связаны с двумя хозяевами. T. brucei в рганизме позвоночных животных (и человека) существует в форме рипомастиготы, а в организме беспозвоночного (кровососущая муха це це) — в форме эпимастиготы и метациклической (инфекционной) рипомастиготы. Цикл развития T. cruzi включает следующие стадии: рипомастиготу и амастиготу в организме позвоночных животных и еловека: эпимастиготу и метациклическую трипомастиготу в орга-изме беспозвоночных (триатомовые клопы) (рис. 94 а, б).

Морфология. В световом микроскопе трипомастигота имеет вид жгутиконосца с телом длиной 15 — 40 мкм и шириной 1,4 — 2 мкм. На крашенных по Романовскому — Гимзе препаратах хорошо видны ядро, расположенное в центральной части тела, и кинетопласт в его заднем конце, вблизи которого начинается жгутик. Он направлен вперед, параллельно продольной оси клетки, соединяется с пелликулой на протяжении всей длины тела посредством хорошо выраженной ундулирующей мембраны и заканчивается длинным свободным концом, отходящим от переднего конца клетки. У эпимастиготы кинетопласт располагается в переднем конце тела, вблизи ядра. Жгутик короче, чем у трипомастиготы, ундулирующая мембрана не выражена. От промастиготной стадии лейшманий эпимастигота отличается более



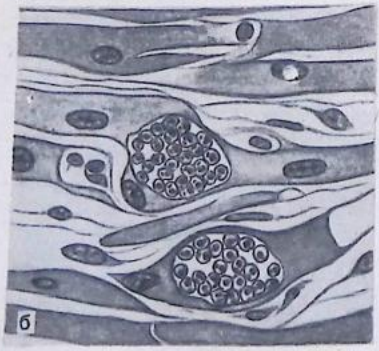


Рис. 94. Трипаносомоз американский.
а — цикл развития; б — трипаносомы в миокарде.

ентральным и приближенным к ядру положением кинетопласта. Морфологически амастиготная стадия трипаносом и лейшманий очень одны. Ультраструктуры трипаносом и лейшманий также сходны в воих чертах.

Биология и культивирование. Будучи облигатными кровепаразитами, трипаносомы в естественных условиях не могут существовать вне организма своих хозяев. Цист не образуют. Размножаются агамно, путем продольного деления.

При африканской сонной болезни трипомастиготная стадия паразита обитает в кровяном русле позвоночного хозяина. В организме мухи цеце трипаносомы проходят сложный цикл развития. Попадая в желудок мухи вместе с кровью хозяина, они интенсивно размножаются, а затем мигрируют в переднюю часть желудка, пищевод и гипофаринкс мухи, по слюнным протокам проникают в слюнные железы. Здесь паразиты превращаются сначала в эпимастигот, а затем в метациклических трипомастигот, которые при кровососании мухи заражают кровь позвоночного хозяина.

В последнее время установлено, что между различными стадиями жизненного цикла трипаносом имеются антигенные различия. Возможно, это связано с наличием у некоторых стадий надпеликулярной оболочки полисахаридной природы.

T. cruzi — возбудитель болезни Шагаса — обитает в крови позвоночного хозяина в стадии трипомастиготы, не размножаясь. Паразит проникает в клетки печени, селезенки, лимфатических узлов, почек, кишечника, кожи, скелетной и гладкой мускулатуры, где переходит в интенсивно размножающуюся стадию амастиготы. При разрушении клеток хозяина амастиготы снова попадают в кровяное русло, превращаются в трипомастиготы и цикл повторяется. Беспозвоночный хозяин — триатомовый клоп воспринимает трипомастиготы при кровососании на зараженных позвоночных животных. В желудке клопа паразит переходит в стадию эпомастиготы, размножается и передвигается в задний отдел кишечника. Здесь эпимастиготы превращаются в метациклические трипомастиготы, которые при повторном кровососании клопа вместе с его экскрементами попадают на кожу позвоночного хозяина и через ранку, образовавшуюся при укусе, проникают в кровь.

Патогенные для человека трипаносомы культивируются на питательных средах, состав которых довольно разнообразен. Большинство сред содержит кровяной агар или его заменители. В культурах преобладает стадия эпимастиготы.

Патогенез. Африканский трипаносомоз (сонная болезнь) в большинстве случаев начинается с появления (на месте укуса зараженной мухи) трипаносомного шанкра — твердого болезненного инфильтрата, бесследно исчезающего в течение 2 нед. Шанкр содержит трипаносомы. Затем паразиты попадают в кровь и лимфатическую систему. Их присутствие в крови больного вызывает резкое уменьшение числа эритроцитов и форменных элементов белой крови, особенно гранулоцитов. Значительно увеличивается и уплотняется селезенка. На этом фоне у больных развивается резкая иммунодепрессия, и часто смерть наступает от массивного обсеменения внутренних органов присоеди-

нившейся бактериальной флорой, особенно кокками. В период высокой паразитемии многие патологические явления обусловлены реакцией антиген — антитело, при которой выделяется большое количество кининов, способствующих повышению проницаемости сосудов. Отмечаются поражения почек, сердца, дисфункции печени. На последних стадиях болезни особенно характерны менингеальные явления, которые развиваются в результате проникновения трипаносом из крови и лимфы в спинномозговую жидкость. Затем развивается специфическое поражение оболочек головного мозга. По мере прогрессирования болезни в процесс вовлекаются все более отдаленные участки субарахноидального пространства. Характерная особенность — образование околососудистых муфт, в которых кровеносные сосуды окружены монослоем клеток микроглиального происхождения. Для терминальной стадии сонной болезни характерно развитие менингоэнцефалита при очень малом количестве трипаносом в пораженных участках мозга. Возможно, на этом этапе существенную роль в патогенезе играют аутоиммунные реакции.

В основе патогенеза болезни Шагаса лежат токсико-аллергические явления, являющиеся следствием поступления в кровь продуктов распада клеток (паразита и хозяина). Развиваясь в организме человека на стадии амастиготы, трипаносомы поражают в основном мускулатуру сердца. В сердце и других органах возникают хронические воспалительные очаги, нередко с некрозом тканей. Характерен миокардит с разрушением мышечных фибрилл и образованием фиброзной ткани. Обычно больше страдает левый желудочек сердца. Разрушаются нервные клетки в сердце и органах пищеварения. Как правило, при отсутствии лечения болезнь имеет хронический, длительный (нередко пожизненный) характер.

Иммунитет. Стойкого иммунитета после сонной болезни не образуется. Пребывание паразитов в крови хозяина вызывает образование антител IgM и IgG, однако, по-видимому, они не имеют протективного значения.

Антигенный состав трипомастигот в крови больного отличается чрезвычайной изменчивостью. Внутренние антигены обусловливают перекрестные серореакции между штаммами и даже между видами трипаносом. Поверхностные антигены, наоборот, очень изменчивы и высокоспецифичны для отдельных штаммов и популяций T. brucei. На протяжении болезни состав антигенных вариантов возбудителя существенно меняется, что, по-видимому, обусловливает преобладание IgM среди прочих иммуноглобулинов.

При болезни Шагаса резкое уменьшение числа паразитов в хронической фазе инфекции и наличие в сыворотке антител свидетельствует о развитии приобретенного иммунитета. Однако он не носит абсолютного характера. Как и при сонной болезни, преобладают антитела IgM.

Лабораторная диагностика. При диагностике обеих форм болезни принимают во внимание клинические симптомы, ставят серологические реакции (РСК и др.). Основное значение имеет обнаружение паразитов в окрашенных по Романовскому—Гимзе мазках из крови, лимфы, спинномозговой жидкости и пунктатов органов больных.

Экология. Трипаносомозы — облигатно трансмиссивные тропиче- е болезни, распространение которых соответствует ареалам их овных переносчиков: для сонной болезни — мухи цеце (отряд era, сем. Glossinidae, род Glossina); для болезни Шагаса — триатомо- клопов (отряд Hemiptera, сем. Rhiduviidae, роды Triatoma и dnius).

Сонная болезнь широко распространена на африканском конти- те, отмечаются отдельные крупные и мелкие очаги заболевания.

Гамбийский тип болезни (возбудитель — T. brucei gambiense) является типичным ронозом, принимающим в ряде очагов характер тяжелых эпидемических вспышек. овной резервуар и источник инфекции — зараженный человек. Специфический пере- чик — Glossina palpalis.

Родезийский тип сонной болезни отличается спорадической заболеваемостью чело- . Это — зооноз природно-очагового характера. Основными носителями паразита brucei rhodesiense) являются дикие копытные африканской саванны. Специфический еносчик — G. morsitans.

Очаговый характер сонной болезни обусловлен особенностями логических требований основных переносчиков.

Так, G. palpalis обитают среди растительности по берегам рек и озер, что определяет тнистый» и «ленточный» типы нозоареала гамбийского типа сонной болезни. morsitans распространена в засушливых районах Африки (саванны) и отличается более ффузным территориальным распределением, что соответствует характеру нозоареала ро- йской формы трипаносомоза.

Мухи цеце имеют достаточно широкий круг естественных окормителей, предпочитая, однако, питаться на крупных животных. го способствует включению в число естественных носителей паразита машних копытных, заражающихся от диких антилоп, а также ражению человека в природных очагах инфекции.

Профилактика сонной болезни включает мероприятия по активному явлению и лечению больных. Основной препарат для лечения — нтамидин. При гамбийской форме применяется химиопрофилактика с спользованием того же препарата. Второй тип мероприятий — борьба переносчиком, для чего используют химические (инсектициды) и нетические методы, направленные на уничтожение мух цеце. Кроме ого, проводятся мероприятия по изменению благоприятных для мух логических условий (очистка от растительности мест, где наблюда- тся скопление переносчика).

Болезнь Шагаса встречается только в Новом Свете. Она распространена почти во всех государствах Центральной и Южной мерики. Наиболее интенсивные очаги встречаются в северной части Южной Америки.

Американский трипаносомоз — типичное природно-очаговое забо- вание. Среди естественных носителей T. cruzi известно около 50 видов млекопитающих, относящихся к 7 отрядам. Наиболее значи- льную роль играют опоссумы рода Didelphis, в жилищах которых итает много триатомовых клопов, а также броненосцы, морские винки и другие животные. В антропургических очагах роль основных носителей паразита играют собаки, кошки и крысы Rattus rattus.

Переносчики американского трипаносомоза (клопы сем. Reduviidae, подсем Triatominae) весьма разнообразны по видовому составу; 53 вида

этих клопов найдены естественно зараженными трипаносомами природных очагах. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют Triatoma infestans и Rhodnius prolixus, которые встречаются преимущественно в жилище человека.

Эти клопы поселяются в населенных пунктах в неблагоустроенных домах, особенно глинобитных, с крышей из листьев и других растительных материалов. Такое распространение переносчиков определяет микроочаговость заболевания.

Клопы заражаются трипаносомой при кровососании на зараженном позвоночном животном, а также при поедании экскрементов других зараженных клопов. Иногда заражение клопов является следствием их каннибализма. Отдельные географически обособленные штаммы трипаносом адаптированы к определенным видам переносчика. Таким образом, взаимоотношения паразита и хозяина в этом случае имеют специфический характер.

В редких случаях возбудитель болезни Шагаса может передаваться нетрансмиссивным путем (при переливании крови, трансплацентарно и через молоко матери, при поедании зараженных животных).

Профилактика основана на мероприятиях по борьбе с переносчиком. Борьба с клопами ведется при помощи обработки инсектицидами мест их обитания в населенных пунктах. Большое значение имеют меры личной защиты от нападения клопов (использование спальных пологов), а также общесанитарные мероприятия в помещениях. Вакцинация и химиопрофилактика пока не разработаны.

Возбудители малярии

Таксономическое положение. Тип Apicomplexa Levine, 1970; класс Sporozoea Leuckart, 1879; подкласс Coccidia Leuckart, 1879; отряд Eucoccidiida Leger et Duboscq, 1910; подотряд Haemosporina Danilewsky, 1885; род Plasmodium. К этому роду относится более 100 видов простейших, паразитирующих у различных позвоночных: рептилий, птиц и млекопитающих. Паразитами человека являются 4 вида малярийных плазмодиев: Plasmodium vivax Grassi et Feletti, 1890, — возбудитель трехдневной малярии; P. malariae Laveran, 1880, — возбудитель четырехдневной малярии; P. falciparum Welch, 1897, — возбудитель тропической малярии и P. ovale Stephens, 1922, — возбудитель малярии овале.

В пределах названных видов существуют различные географические расы малярийных плазмодиев, которые иногда рассматриваются с таксономических позиций на уровне подвидов. Так, в пределах P. vivax выделяются южные штаммы (P. vivax vivax) и северные (P. vivax hibernans), различающиеся по некоторым морфологическим антигенным и биологическим признакам.

Малярийные плазмодии — паразиты со сложным гетероксеническим развитием, включающим фазу полового размножения, в течение которого они облигатно связаны с двумя хозяевами — окончательным и промежуточным. Человек является промежуточным хозяином малярийных плазмодиев, так как в его организме осуществляется бесполая фаза жизненного цикла паразитов. Окончательный хозяин

малярийных паразитов — кровососущий комар рода Anopheles. В организме этого комара проходит половая фаза их жизненного цикла.

Морфология и жизненный цикл. При кровососании на больном малярией человеке в желудок комара попадают половые клетки малярийного плазмодия, которые здесь завершают свое развитие. Образуются мужские (микрогаметы) и женские (макрогаметы) гаметы, обладающие гаплоидным набором генетического материала. При слиянии микро- и макрогаметы возникает диплоидная зигота, которая затем превращается в удлиненную подвижную ооокинету длиной 15 мкм. Ооокинеты активно проникают через стенку желудка комара под его наружную оболочку, где округляются и превращаются в окруженные оболочкой ооцисты диаметром 6—8 мкм. Оболочка ооцисты формируется за счет тканей комара. Вслед за этим начинается интенсивный рост протоплазмы ооцисты и многократное деление ее ядра. Общие размеры ооцист достигают 40—60 мкм. Процесс развития ооцисты заканчивается образованием в ней большого количества (до 10 000) длинных тонких (размером 14 · 1 мкм) одноядерных клеток — спорозоитов. После созревания спорозоитов оболочка ооцисты разрушается и спорозоиты попадают в полость тела комара. Они активно передвигаются в гемолимфе насекомого по направлению к его слюнным железам, в которых концентрируются в огромных количествах. При повторном кровососании комара на человеке спорозоиты из слюнных желез проникают в ротовые органы насекомого, а оттуда в кровь своего позвоночного хозяина (рис. 95, А, Б, см. цветн. вкл.).

В световом микроскопе на мазках крови больного малярией, окрашенных по Романовскому—Гимзе, у малярийного плазмодия можно различить цитоплазму, окруженную мембраной, и ядро. Цитоплазма имеет голубой, а ядро — рубиново-красный цвет. Отдельные стадии жизненного цикла паразита существенно различаются по форме и размерам, их характеристика приведена ниже. Некоторые стадии содержат характерный пигмент коричневого или золотистого цвета.

Бесполая фаза жизненного цикла малярийного плазмодия, осуществляющаяся в организме человека, носит название шизогонии. Она протекает в виде двух последовательных процессов со сменой среды обитания паразита. Вначале спорозоиты инвазируют клетки печени, в которую заносятся с током крови и лимфы. С этого момента плазмодии ведут себя в организме человека как внутриклеточные паразиты. В клетках печени (гепатоцитах) они последовательно трансформируются в тканевые трофозоиты и тканевые шизонты. В результате деления последних возникают тканевые мерозоиты (организмы с диплоидным набором генетического материала), которые при разрушении гепатоцита выходят в периферическую кровь. Весь процесс носит название экзоэритроцитарной шизогонии и соответствует латентному периоду заболевания у человека.

С момента выхода мерозоитов в кровь начинается второй этап шизогонии — эритроцитарный. Мерозоиты внедряются в эритроциты и начинают в них развиваться. К этому времени происходит значительное увеличение популяции паразита: из одного спорозоита P. vivax,

внедрившегося в гепатоцит, образуется до 10 000 мерозоитов, а у P. falciparum — до 40 000 — 50 000 мерозоитов.

В эритроцитах человека паразит (трофозоит) претерпевает морфологические превращения. Вначале он увеличивается в размерах, возле его ядра возникает обширная вакуоль («перстневидная стадия»). Затем вакуоль исчезает и паразит приобретает амебоидную подвижность в пределах эритроцита. В цитоплазме трофозоита накапливается пигмент — продукт переваривания поглощенного паразитом гемоглобина. Ядро становится более компактным. Зрелый трофозоит делится на большое количество эритроцитарных мерозоитов (путем многократного деления ядра и обособления вокруг дочерних ядер цитоплазмы), между которыми заметны гранулы пигмента. Число эритроцитарных мерозоитов для разных видов человеческих плазмодиев составляет 4—36. После разрушения эритроцита мерозоиты выходят в русло крови. При этом часть паразитов, не подвергшаяся фагоцитозу, заражает новые эритроциты, и цикл шизогонии повторяется. На определенном этапе некоторые мерозоиты трансформируются в предшественников половых клеток — микро- и макрогаметоциты, которые попадают вместе с кровью в желудок комара. Затем весь цикл повторяется.

Эритроцитарная шизогония соответствует острому периоду течения малярии человека. Это связано с тем, что при разрушении инвазированных эритроцитов в кровь поступают токсические продукты жизнедеятельности паразита. Лихорадочное состояние — следствие реакции организма на эти продукты. Процесс эритроцитарной шизогонии строго цикличен, причем продолжительность цикла различна у разных видов плазмодиев: для P. falciparum, P. vivax и P. ovale она составляет 48 ч, а для P. malariae — 72 ч. Этим определяется разная периодичность приступов лихорадки при отдельных формах заболевания.

Продолжительность экзоэритроцитарной стадии шизогонии также неодинакова у разных видов плазмодиев. У P. vivax она колеблется от 6 дней до 14 мес, что связано с фенотипической гетерогенностью спорозоитов в популяциях паразита: одни из них (тахиспорозоиты) быстро, а другие (брадиспорозоиты) медленно трансформируются в тканевые мерозоиты.

Культивирование малярийных паразитов вне организма человека связано с большими трудностями. В последнее время этой проблеме уделяется внимание в связи с работой над созданием противомалярийных вакцин (см. далее).

Патогенез. Как уже отмечалось, малярийный пароксизм — это реакция организма человека на выход в кровь эритроцитарных мерозоитов, малярийного пигмента, продуктов метаболизма паразитов, свободного гемоглобина и структурных фрагментов эритроцитов. Развивается лихорадочная реакция, которая отличается строгой цикличностью, соответствующей цикличности эритроцитарной шизогонии. Чужеродные белки малярийных плазмодиев, продуктов их метаболизма и денатурированные белки разрушенных эритроцитов вызывают у больного анафилактическую реакцию, которая сопровождается подъемом артериального давления. Повышается проницаемость стенок капилляров, что при злокачественной форме тропической

малярии приводит к отеку головного мозга. При других формах малярии сосудистые изменения выражены слабее. Для тропической формы характерны также геморрагический синдром, энцефалопатия и нефропатия. Развивается прогрессирующая гемолитическая анемия, обусловленная разрушением большого количества эритроцитов. В связи с гиперплазией ретикулоэндотелиальных элементов селезенки угнетается гемопоэз. Патогенез осложняется появлением аллергических симптомов в виде бронхита и астмы. Все эти явления при отсутствии своевременного специфического лечения (особенно в случае тропической малярии) могут привести к коматозному состоянию и смерти.

Иммунитет. Малярийные паразиты обладают слабой иммуногенностью, в связи с чем в эндемичных очагах при отсутствии профилактических мероприятий отмечается очень высокая пораженность населения.

Паразитирование плазмодиев приводит к выработке у человека специфических антител IgM и IgG, а также к активации фагоцитоза инвазированных эритроцитов. В связи с этим в некоторых случаях (P. vivax) возникает динамическое равновесие между иммунным статусом хозяина и количеством малярийных паразитов в его организме, что обусловливает прекращение лихорадочных пароксизмов на довольно длительное время.

Известны факты генетически обусловленной невосприимчивости к P. vivax, свойственной коренным жителям Западной Африки. Отмечена также низкая восприимчивость к P. falciparum лиц с аномальным S-гемоглобином. По-видимому, эритроциты, содержащие такой гемоглобин, малопригодны для развития этого паразита. Маловосприимчивы к тропической малярии лица с генетически обусловленным дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах.

Лабораторная диагностика. При постановке диагноза малярии принимаются во внимание клинические признаки, результаты серологических тестов (непрямая РФА, РПГА, реакция меченных ферментами антител и др.). Основное значение имеет выявление паразитов в мазках крови больного, окрашенных по Романовскому—Гимзе. При дифференциации видов плазмодиев основываются на морфологических особенностях паразитов (перстневидные трофозоиты, полувзрослые трофозоиты, делящиеся шизонты — морулы и гаметоциты), а также пораженных эритроцитов. Учитывают продолжительность шизогонии (P. malariae — 72 ч, остальные виды — 48 ч) и набор стадий развития паразита, обнаруживаемых в периферической крови.

Экология. Малярия — облигатно трансмиссивная инфекция. Ее распространение определяется наличием специфических переносчиков — комаров рода Anopheles (отряд Diptera, подотряд Nematocera, сем. Culicidae, триба Anophelini).

В передаче малярии участвуют многие виды малярийных комаров (около 80). Среди них наибольшее значение имеют в Африке – Anopheles gambiae, A. funestus; в Азии – A. minimus, A. culicifacies, A. superpictus и др.; в Европе и Северной Америке – A. maculipennis, A. sacharovi; в Центральной и Южной Америке – A. aquasalis, A. pseudopunctipennis и др.; в Австралии – A. punctulatus.

Есть основания полагать, что отдельные виды малярийных плазмодиев специфически связаны с определенными видами Anopheles, однако вопрос этот требует дополнительного изучения.

Во многих случаях ареалы возбудителей малярии существенно меньше ареалов их специфических переносчиков. Это объясняется тем, что для осуществления цикла развития плазмодия в комаре требуется определенный температурный оптимум. Наиболее неблагоприятная по малярии ситуация существует на африканском континенте. Практически единственным носителем паразитов является человек (в редких случаях — некоторые виды приматов). Степень эндемичности очагов малярии и условия циркуляции возбудителей в очагах во многом определяются биологией и экологией комаров-переносчиков. Малярии свойственна сезонность, которая в конкретных условиях очагов определяется сезонной динамикой численности переносчиков при наличии паразитоносителей.

Профилактика. Применяется сложная система мероприятий, в которую входят: 1) активное выявление больных и паразитоносителей путем массового паразитоскопического обследования населения и лечение их гамонтоцидными препаратами (пириметамин, делагил, хиноцид, примахин); 2) борьба с комарами-переносчиками посредством уничтожения их личинок в водоемах — местах выплода и истребление имаго в жилых и хозяйственных помещениях. Для этого используют различные инсектициды (гексахлоран, абат, малатион и др.), а также биологические методы борьбы (разведение в водоемах личинкоядных рыб рода Gambuzia и др.); 3) защита человека от нападения комаров механическими методами (полога, засетчивание окон и пр.), а также путем использования репеллентов; 4) химиопрофилактика неиммунных лиц, прибывающих в очаг, с помощью шизонтоцидных препаратов (хлорохин, амодиахин); 5) предупреждение трансфузионной малярии, основанное на тщательной проверке доноров крови на паразитоносительство. В последнее время уделяется большое внимание разработке противомалярийных вакцин. Поскольку иммунный ответ при малярии отличается не только видо-, но стадиеспецифичностью, разрабатываются серии разноцелевых вакцин, направленных на отдельные стадии жизненного цикла паразитов.

Возбудитель токсоплазмоза

Таксономическое положение. Токсоплазмы относятся к отряду Eucoccidiida Leger et Duboscq, 1910, подотряд Eimerina Leger, 1911, сем. Eimeriidae, подсемейство Isosporinae. Возбудитель токсоплазмоза представлен единственным видом — Toxoplasma gondii Nicolle et Manceaux, 1909.

Токсоплазмы обладают гетероксеническим развитием, включающим половое и бесполовое размножение со сменой хозяев. Основным хозяином токсоплазм является кошка, в эпителиальных клетках кишечника которой происходит гаметогония. Промежуточные хозяева паразита — многочисленные виды птиц и млекопитающих. Человек также является промежуточным хозяином токсоплазм.

Морфология и жизненный цикл. Жизненный цикл токсоплазм включает несколько морфологических стадий: 1) эндозоиты и цисто-

зоиты—вне- и внутриклеточные стадии, паразитирующие в разных органах и тканях промежуточных хозяев (включая человека) и размножающиеся бесполым путем (эдодиогения и эндополигения); 2) мерозоиты — внутри- и внеклеточные формы, паразитирующие в эпителиальных клетках кишечника основного хозяина — кошки и размножающиеся посредством шизогонии; 3) микро- и макрогаметы — половые стадии развития, образующиеся в основном хозяине — кошке. При слиянии мужских и женских клеток (соответственно микрогамет и макрогамет) возникает зигота, которая затем превращается в покоящуюся стадию — ооцисту. Ооцисты выводятся во внешнюю среду вместе с фекалиями кошки; 4) спорозоиты — инвазионная стадия, образующаяся в результате спорогонии внутри ооцисты, уже вне организма основного хозяина.

В световом микроскопе на мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, эндозоиты токсоплазм представляют собой организмы размером 4—7 × 1,5—2 мкм, имеющие форму полумесяца с более заостренным передним концом. Слабоструктуированная цитоплазма окрашена в голубой цвет. Красно-фиолетовое ядро расположено в задней половине тела паразита. Цистозоиты токсоплазм имеют более удлиненную форму и ядро, смещенное к заднему концу тела паразита. Цитоплазма часто вакуолизирована. Цистозоиты локализуются в цистах. Это стадия паразита, благодаря которой обеспечивается его длительная, а иногда и пожизненная персистенция в организме промежуточного хозяина. Цистозоиты в цистах объединены общей оболочкой, являющейся производной клетки хозяина (по-видимому, образующейся за счет мембраны паразитофорной вакуоли). Цисты расположены (чаще внутриклеточно) в головном мозге, поперечно-полосатой мускулатуре и других органах и тканях промежуточного хозяина. (Их следует отличать от псевдоцист — скоплений паразитов в вакуолях клеток, которые не имеют собственной оболочки.) Размеры цист разнообразны — от 50—70 до 100—200 мкм. На окрашенных мазках они имеют вид округлых крупнозернистых образований, окруженных бесструктурной субстанцией. Микрогаметы токсоплазм снабжены жгутиками.

Ооцисты имеют круглую или овальную форму, плотную двуслойную оболочку. Диаметр их колеблется от 9—11 до 10—14 мкм. В них обычно располагается по две спороцисты, в каждой из которых развивается по 4 спорозоита (инвазирующая стадия) размером 7 · 1,5 мкм (рис. 96, а, б, см. цветн. вкл.).

Ультраструктура отдельных стадий развития токсоплазм отличается некоторыми деталями, но в основных чертах она сходна. У всех бесполых стадий при электронной микроскопии прослеживается трехслойная цитоплазматическая мембрана; на переднем конце тела – сложное, специфическое для токсоплазм образование, состоящее из коноида, микротрубочек и токсонем. Клетка содержит типичное для эукариот ядро, митохондрию, пластинчатый комплекс, имеет цитоплазматический ретикулум с рибосомами и другие органеллы.

Биология и культивирование. Эндозоиты токсоплазм — внутриклеточные паразиты своего позвоночного хозяина. В клетку эндозоиты проникают главным образом посредством активного внедрения, в меньшей степени — посредством фагоцитоза. При контакте паразита с

клеткой хозяина в цитоплазме последней появляется отверстие, через которое эндозоит проникает в клетку, совершая амебоидные движения. Предполагается участие коноида в этом процессе. Для токсоплазм более вирулентных штаммов типично активное проникновение в клетку, менее вирулентных — проникновение посредством фагоцитоза. На клетки хозяина токсоплазмы оказывают цитопатогенное действие, которое проявляется в изменении ультраструктуры клетки (деформация и фрагментация ядра, перемещение и изменение структуры митохондрий и др.). Токсоплазмы могут проникнуть в ядро клетки хозяина и паразитировать в нем, располагаясь в кариоплазме.

Паразитирование эндозоитов приводит к разрушению клеток многих органов и тканей человека. Типично размножение эндозоитов в перитонеальном экссудате своего промежуточного хозяина. Медленно развивающиеся цисты в головном мозге, скелетной мускулатуре, тканях глаза и других органов обеспечивают длительно сохраняющуюся хроническую инфекцию.

Токсоплазмы хорошо размножаются в различных типах клеточных культур млекопитающих, поддерживаемых in vitro. При этом они существенно влияют на режим митотических делений клеток, стимулируя активность митоза. Изменение митотической активности предшествует другим морфологическим признакам цитопатогенного действия паразитов.

Патогенез. Взаимодействие между токсоплазмами и организмом хозяина в одних случаях приводит к клинически выраженному заболеванию, а в других — к возникновению относительно уравновешенной системы, при которой заболевание протекает субклинически. В течение инфекционного процесса эти типы взаимоотношений паразита и хозяина могут переходить один в другой. Наличие того и другого типа взаимоотношений обусловлено совокупностью факторов, включающих степень восприимчивости хозяина, состояние иммунитета, входные ворота инфекции, вирулентность и дозу инфицирующего штамма токсоплазм. Токсоплазмы поражают клетки соединительной, эпителиальной, нервной и мышечной тканей. Часто обнаруживаются в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, что связано с их гематогенным распространением в начальной стадии инфекционного процесса. Паразиты продуцируют токсотоксин, имеющий, по-видимому, белковую природу. Токсотоксин играет роль в повреждении тканей, участвуя в формировании микроочагов некроза.

При размножении эндозоитов в тканях возникает воспалительный процесс, который постепенно стихает под действием формирующего иммунитета. Цисты в «покоящемся» состоянии (в период слабого размножения паразитов) не вызывают воспалительной реакции, однако вокруг развивающихся цист в мозге животных она выявляется.

Токсоплазмоз может быть врожденным (заражение плода от матери трансплацентарным путем) и приобретенным. Трансплацентарная передача токсоплазм возможна и при остром свежеприобретенном заболевании беременной женщины. Врожденный токсоплазмоз характеризуется главным образом поражением токсоплазмами ЦНС и глаз, что вызывает гидроцефалию, хориоретинит, умственную отсталость.

Приобретенный токсоплазмоз проявляется в различных клинических формах (лимфогландулярная, миокардитическая, энцефалитическая, глазная, кишечная и др.). Возможны эндокринная патология, поражение скелетной мускулатуры, печени и желчевыводящих путей, стоматит, глоссит.

В значительном числе случаев наличие защитных механизмов иммунитета приводит к легкому (субклиническому) или полностью бессимптомному течению приобретенного токсоплазмоза.

Лабораторная диагностика токсоплазмоза основана главным образом на применении серологических методов (реакция Сейбина — Фельдмана, РСК, РПГА, непрямая реакция иммунофлюоресценции, реакция агглютинации с латексом, тест меченных ферментами антител и др.). Наиболее ценную информацию дает паразитологическая диагностика, производимая посредством выделения штаммов токсоплазм на лабораторных животных, зараженных материалом от больных людей.

Иммунитет. При заражении эндозоитами токсоплазм происходит интенсивная выработка специфических гуморальных антител IgG и IgM, которые обнаруживаются при помощи РСК, непрямой реакции иммунофлюоресценции, преципитации и других серологических тестов. Существует мнение, что гуморальные антитела имеют протективное значение, но динамика антителообразования не коррелирует со степенью устойчивости организма к токсоплазмам. Для токсоплазмоза характерно формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа, что является результатом индукции Т-системы иммунитета. Существенную протективную роль, по-видимому, играют механизмы клеточного иммунитета. По всей вероятности, иммунитет при токсоплазмозе является нестерильным.

Экология. Промежуточными хозяевами и носителями токсоплазм являются очень многие виды теплокровных животных (птицы и млекопитающие), домашние плотоядные (собаки), сельскохозяйственные животные (крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы, лошади, кролики) и человек. Хотя токсоплазмоз относится к числу природно-очаговых инфекций, роль диких животных в заражении человека невелика. Основной путь заражения токсоплазмами людей и животных — алиментарный (при поедании сырого или плохо термически обработанного мяса зараженных животных). Возможны также другие пути заражения человека: контаминационный, капельно-воздушный, воздушно-пылевой (через ооцисты), трансплацентарный.

Большую роль в распространении токсоплазм в природе и на хозяйственной территории имеют их основные хозяева — кошки (возможно, и другие представители семейства кошачьих). Выявлена повышенная зараженность токсоплазмами людей, содержащих в квартире кошек. Эндозоиты токсоплазм сравнительно быстро гибнут во внешней среде, сохраняясь лишь непродолжительное время в трупах и экскрементах своих носителей. Цисты более устойчивы. В мышцах животных они сохраняются при температуре 4—6°С до 24 дней. Ооцисты хорошо сохраняются во внешней среде: в воде и влажной почве они не теряют жизнеспособность в течение многих месяцев.

Токсоплазмы способны практически неограниченно долго существовать посредством бесполого размножения в своих промежуточных

хозяевах. На современном этапе эволюции этих паразитов половое размножение принимает у них как бы факультативный характер. Однако, возможно, эта «факультативность» лишь кажущаяся: соотношение полового и бесполого размножения в жизненном цикле естественных популяций токсоплазм, значение смены типа размножения для существования вида этих паразитов практически не изучены.

Характерная особенность токсоплазм — чрезвычайно широкий спектр их связей с промежуточными хозяевами (в видовом отношении). Это обусловливает их убиквитарное распространение. Зараженность токсоплазмами населения стран Западной Европы и Северной Америки составляет 25—50%, Центральной и Южной Америки — до 90%. Обнаружена зависимость зараженности от высоты над уровнем моря. Зараженность сельского населения несколько выше, чем городского; повышенная зараженность регистрируется среди ряда профессиональных групп, связанных с животноводством и разделкой мяса животных.

Профилактика. С целью профилактики токсоплазмоза осуществляют медико-санитарные мероприятия: раннее выявление и лечение больных; санация беременных, заразившихся токсоплазмозом; защита от заражения некоторых профессиональных групп с повышенным риском заражения (животноводы, работники мясокомбинатов, птицефабрик, персонал научно-исследовательских учреждений, работающий с экспериментальными животными, работники клиник и родильных домов); профилактика гемотрансфузионных заражений (проверка доноров крови). Большое значение имеет санитарно-просветительная пропаганда мер личной гигиены. Ветеринарно-санитарный надзор за сельскохозяйственными животными сходен с таковым при бруцеллезе. Кроме того, необходимы надзор за домашними кошками и собаками, выявление и уничтожение зараженных токсоплазмозом бродячих животных.

Важная сторона профилактики токсоплазмоза — дератизация, направленная на уничтожение крыс и домовых мышей.

Возбудитель балантидиоза

Таксономическое положение: тип Ciliophora Doflein, 1901; класс Kinetofragminophorea de Puytorac и др., 1974; подкласс Vestibuliferia de Puytorac и др., 1974; отряд Trichostomatida Bütschli, 1889; подотряд Trichostomatina Bütschli, 1889; род Balantidium.

Паразит толстого кишечника человека — Balantidium coli Malmsten, 1857. Тело инфузории имеет яйцевидную форму. Размеры варьируют в широких пределах: длина 30—150, ширина 20—110 мкм. Тело густо покрыто короткими ресничками, расположенными продольными рядами от переднего конца к заднему. На переднем конце имеется щелевидное углубление (перистом), на дне которого помещается ротовое отверстие (цитостом). Ядерный аппарат, типичный для инфузорий, состоит из бобовидного макронуклеуса, расположенного примерно в центре клетки, и находящегося по соседству с ним микронуклеуса. Имеются две сократительные вакуоли: одна в передней трети клетки, другая — на заднем ее конце.

Балантидий может жить в просвете толстой кишки человека, питаясь кишечным содержимым и не оказывая вредного действия на организм своего хозяина. Внедрившись в слизистую оболочку кишечника и проникнув в толщу его стенки, паразит начинает питаться клетками хозяина, в большом количестве заглатывая эритроциты. Это приводит к изъязвлению внутренней стенки кишечника, сопровождающемуся тяжелой формой кровавого поноса.

Жизненный цикл B. coli состоит из двух фаз — бесполой (размножение поперечным делением) и половой (конъюгация). После конъюгации паразит инцистируется. Цисты выводятся наружу с фекальными массами и довольно стойко сохраняются во внешней среде (при комнатной температуре более 2 мес). Они имеют круглую или овальную форму, покрыты двуслойной оболочкой. Размер цист 45—60 мкм. Заражение человека цистами происходит через рот.

Клиническая картина балантидиаза разнообразна: от незначительного расстройства кишечника до рецидивирующего кровавого поноса, напоминающего дизентерию. В ряде случаев летальность доходит до 29%. Возможны случаи бессимптомного носительства.

Для диагностики микроскопическому исследованию подвергают свежие (нативные) препараты испражнений больных людей, в которых легко обнаруживаются крупные, хорошо подвижные паразиты. B. coli растет на тех же питательных средах, что и дизентерийная амеба, однако требуется подавление антибиотиками бактериальной флоры.

Распространение убиквитарное, но заболевание встречается редко. С целью профилактики проводят те же мероприятия, что и при других кишечных инфекциях. Основное внимание уделяется правилам личной гигиены. Лечение проводится теми же препаратами, что и при амебиазе.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основная масса микроорганизмов в полости рта локализуется в зубном налете, образование которого связано со скоплением разнообразной микрофлоры на поверхности зуба. Зубной налет покрывает зону роста зуба, а также другие твердые поверхности, такие, как пломбы и протезы. Микробы составляют около 70% объема зубного налета. В 1 мг его сухой массы содержится около 250 млн. микробных клеток.

Нормальная микрофлора полости рта в определенной степени обеспечивает ее защиту от инфекции путем конкуренции с патогенными микроорганизмами. Главную роль в поддержании количественного и качественного постоянства нормальной микрофлоры ротовой полости играет слюна. Она обеспечивает механическое ее очищение, затрудняя прикрепление микробов к поверхности зубов. Кроме того, слюна обладает антибактериальной активностью, обусловленной наличием в ней таких ферментов, как лизоцим, лактоферрин, пероксидаза и нуклеаза, а также содержит специфические секреторные иммуноглобулины. Существенную роль в защите полости рта от патогенных агентов играют мигрирующие лейкоциты, осуществляющие активный захват и разрушение разных микроорганизмов.

Условно-патогенные представители нормальной микрофлоры ротовой полости обусловливают эндогенную инфекцию. Проявлению

патогенного действия этими микроорганизмами способствуют травмы, биохимические сдвиги в полости рта, изменения pH среды, недостаток витаминов, а также снижение защитных барьерных функций зубной эмали и слизистой оболочки ротовой полости. При этом немаловажное значение имеют сенсибилизация организма к аллергенам микробного происхождения, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия. При многих стоматологических заболеваниях в развитии патологического процесса принимают участие не какие-либо строго определенные возбудители, а смешанная инфекция. Это нередко приводит к нарушению качественного и количественного экологического баланса в составе нормальной микрофлоры полости рта и развитию дисбактериоза.

При некоторых острых и хронических заболеваниях ротовой полости развиваются специфические поражения слизистой оболочки. В таких случаях инфекционный процесс чаще всего имеет экзогенное происхождение, поскольку он связан с патогенным действием специфических возбудителей (патогенные бактерии, грибы, вирусы), попадающих в ротовую полость из окружающей среды с пищей, водой, воздухом и т. д.

Полость рта служит входными воротами инфекции при многочисленных заболеваниях. Заражение per os происходит при брюшном тифе, пищевых токсикоинфекциях, дизентерии, холере, бруцеллезе, лептоспирозах, полиомиелите, вирусном гепатите и др. Однако в подобных случаях возбудители находятся в ротовой полости транзиторно. Они, как правило, не внедряются в слизистую оболочку полости рта и не являются причиной стоматологических заболеваний.

Микроорганизмы, встречающиеся при стоматологических заболеваниях

Кариес является довольно распространенным заболеванием полости рта, которое проявляется в постепенном разрушении твердых тканей зубов (эмаль, дентин, цемент) с последующим образованием в нем дефекта в виде полости. Многие вопросы патогенеза кариеса окончательно не решены. Показано, что для его возникновения необходимы три основных условия: наличие микроорганизмов, углеводов и контакт углеводов и микроорганизмов с зубной эмалью.

Значение углеводов в патогенезе кариеса доказано в опытах на волонтерах: через 24 дня вследствие несоблюдения гигиены полости рта и проведения ванночек с 50% раствором сахарозы у них возникли очаги прогрессирующей деминерализации эмали в виде белых кариозных пятен. Однако в отсутствие микроорганизмов кариес не развивался. У безмикробных крыс, получавших кариесогенную пищу, богатую сахарозой, поражение твердых тканей зуба не отмечалось. В то же время у безмикробных животных с нормальной микрофлорой полости рта, которые также получали кариесогенную пищу, наблюдались кариозные поражения зубов.

В развитии данного заболевания главную роль играют разные виды стрептококков. Стрептококки полости рта являются грамположительными бактериями, которые располагаются парами или цепочками. Они хорошо растут на основных питательных средах при оптимальной

температуре 37 °С. Это в основном факультативные анаэробы. Данные виды стрептококка ферментируют глюкозу по гексозомонофосфатному пути с образованием молочной кислоты, углекислого газа, этанола и уксусной кислоты. На основании биохимических и культуральных свойств их дифференцируют на следующие виды: S. mutans, S. sanguis, S. mitis, S. salivarium.

S. mutans ферментирует глюкозу, лактозу, рафинозу, маннит, инулин и салицин с быстрым образованием кислоты, не вызывает гемолиза эритроцитов при росте на кровяном агаре. Важное значение имеет способность S. mutans с помощью фермента глюкозилтрансферазы синтезировать из сахарозы водорастворимый глюкан, значительно увеличивающий адгезию микроба на поверхности зубной эмали. S. mutans локализуется на поверхности зубов, главным образом в зоне развития кариозного процесса; на слизистой оболочке полости рта обнаруживается редко. Различают 7 сероваров S. mutans, сходных по своим биохимическим и культуральным свойствам. Генетические различия отдельных вариантов так велики, что некоторые исследователи предлагают разделить S. mutans на несколько самостоятельных видов.

S. sanguis впервые выделен из крови больного подострым эндокардитом. Он расщепляет аргинин и эскулин, так же как S. mutans, синтезирует глюкозу из сахарозы, дает α-гемолиз на кровяном агаре. S. sanguis — главный обитатель зубной эмали; на слизистой оболочке полости рта встречается редко. S. mitis не расщепляет аргинин и эскулин, на кровяном агаре дает α-гемолиз. Локализуется в основном на слизистой оболочке полости рта, особенно на поверхности языка. Достаточно часто встречаются на гладкой поверхности зубов.

S. salivarium не ферментирует сорбита и маннита. На кровяном агаре гемолиза не дает. Выявляется в слюне и на эпителии слизистой оболочки полости рта; на эмали зубов встречается редко. Из перечисленных стрептококков главную роль в развитии кариеса играет S. mutans.

Адгезия стрептококков на поверхности эмали зуба обеспечивается его способностью продуцировать глюкан наряду с протеинами, ионами кальция и другими факторами. Важное значение в патогенезе кариеса имеет снижение pH в кариозном пятне в результатежизнедеятельности разных микроорганизмов. При pH ниже критического уровня (4,8—5,0) и нарушении буферных свойств слюны происходят постепенное разрушение и деминерализация эмали.

В дальнейшем стрептококки и другие микроорганизмы по эмалевым пластинкам и межпризменным промежуткам распространяются в глубь эмали по направлению к дентину. Размягченная эмаль растворяется бактериальными ферментами, в результате чего образуется кариозная полость, заполненная детритом и микробной массой. Значительно быстрее происходит развитие кариозного процесса в дентине, в котором содержится меньше неорганических веществ, чем в эмали.

Более замедленное образование кариеса корней зубов, по-видимому, связано с развитием в кариозной полости гнилостных микроорганизмов и накоплением в среде щелочных продуктов, которые тормозят рост

стрептококков и другой микрофлоры, а также нейтрализуют органические кислоты.

Часто непосредственным осложнением кариеса является пульпит — воспаление пульпы зуба. Он развивается вследствие проникновения микроорганизмов и их токсинов в пульпу. Микрофлора при пульпитах чрезвычайно разнообразна. В начальных стадиях встречаются оральные стрептококки (S. mutans, S. sanguis, S. salivarium, S. mitis), лактобактерии, в дальнейшем — β-гемолитические стрептококки, бактериоды. При прогрессировании процесса доминирующее значение приобретает гнилостная микрофлора: Proteus, Clostridium, E. coli, анаэробные стрептококки и другие микроорганизмы.

Периодонтит — воспаленное заболевание соединительной ткани, окружающей зуб. Приводит к нарушению опорно-удерживающей функции коллагеновых волокон, играющих роль связочного аппарата зуба, при этом зуб расшатывается. Основную роль в развитии периодонтита играют микроорганизмы, проникающие в периодонт из пораженной пульпы, а также при общей гематогенной инфекции.

При периодонтитах обычно обнаруживаются сложные микробные ассоциации, состоящие из аэробных и анаэробных бактерий, преимущественно стрептококков, стафилококков и др. Существенное значение в патогенезе периодонтитов имеют токсины и ферменты бактерий, разрушающие отдельные компоненты соединительной ткани: гиалуронидазы, коллагеназа и др. Вейлонеллы, бактероиды и другие микроорганизмы образуют эндотоксины, обладающие хондроитинсульфатазной активностью. Они индуцируют воспалительный процесс и повреждают периодонтальную ткань.

Пародонтоз (альвеолярная пиорея) представляет собой заболевание тканей, окружающих зуб: десны, костной ткани, альвеол, периодонта. Характеризуется развитием гингивита, деструкцией альвеолярного отростка, образованием десневых карманов и гнойным воспалением. В возникновении пародонтоза важную роль играет нарушение трофики тканей пародонта. В начальной стадии воспалительный процесс носит серозный характер, затем развивается гнойное воспаление в результате инфицирования десневого кармана микроорганизмами полости рта.

Микрофлора десневого кармана разнообразна. Активность и патогенность микрофлоры, а также состояние иммунологической реактивности организма играют важную роль в патогенезе заболевания. При прогрессировании пародонтоза существенно снижаются титры антител к микрофлоре десневого кармана. Ранее перенесенные инфекционные болезни (ангина, скарлатина, дифтерия, корь, грипп и др.), аллергизация организма и прочие факторы, повреждающие сосуды и нарушающие трофику пародонтальных тканей, способствуют развитию пародонтоза.

Одонтогенные заболевания — это воспалительные процессы, связанные с распространением возбудителей через дефекты твердых тканей зуба и краевого пародонта. Они относятся к числу наиболее распространенных стоматологических болезней. Для них характерны проникновение микроорганизмов в ткани челюсти и развитие в них различных воспалительных процессов (периостит, остомиелит, абсцессы мягких тканей, флегмоны). Особенностью одонтогенных воспали-

дьных процессов является постоянное инфицирование тканей челю-но-лицевой области условно-патогенными или патогенными микро-рганизмами (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка и др.), рмирующими очаги хронической инфекции. Последние могут стать ичиной развития стоматогенной очаговой инфекции. В данном случае аболевания других систем и органов могут быть патогенетически язаны с хроническим вяло протекающим воспалительным процессом ротовой полости, как это имеет место при эндокардитах, нефритах, псисе.

Стоматиты представляют собой обширную группу воспалительных аболеваний слизистой оболочки полости рта. Они развиваются под лиянием химических, термических, лекарственных, микробных и мно-их других агентов.

При катаральном стоматите патогенные стафилококки, стрептокок-и и другие микроорганизмы обычно играют вторичную роль и ослож-няют поражения слизистой оболочки, вызванные травматическими или другими факторами.

Язвенно-гангренозный стоматит (язвенно-некротический гингиво-стоматит Венсана) возникает при снижении общей сопротивляемости организма к инфекции, в результате недостаточного питания, после перенесенных заболеваний и т. д. В очагах воспаления закономерно обнаруживаются фузобактерии и трепонема Венсана (фузоспирохетоз). В поверхностной некротической зоне язвы находится смешанная разнообразная флора (вейлонеллы, стрептококки, бактериоиды, вибри-оны и др.); в глубоких участках, находящихся в состоянии воспаления, резко преобладает фузоспирохетоз.

Нередко стоматит возникает у людей, имеющих неудобные съемные протезы. В этих условиях изменяется состав микрофлоры ротовой полости и развивается воспалительный процесс.

При многих инфекционных заболеваниях, вызванных патогенными бактериями: возбудители скарлатины, дифтерии, туберкулеза, лепры, сифилиса, актиномикоза, грибы, возбудители кандидоза, споротрихоза, вирусы герпеса, ящура, кори и др., наблюдаются специфические поражения в полости рта. Так, поражения, вызванные M. tuberculosis, представляют собой местные проявления общей туберкулезной ин-фекции. В мазках из язвенных поражений в полости рта при лабораторных исследованиях обнаруживают микобактерии туберкуле-за.

При актиномикозе область лица, челюстей и шеи поражается в 50—60% случаев. Актиномицеты A. israeli могут вызывать поражение при экзогенном заражении, а также при эндогенном распространении инфекции из пищеварительного тракта.

Сифилитические поражения полости рта встречаются при первич-ном, вторичном и третичном периодах данного заболевания. При экстрагенитальном сифилисе твердый шанкр чаще локализуется в полости рта. Нередко слизистая оболочка полости рта, губы, язык поражаются при вторичном сифилисе. В очагах поражения в 80—85% случаев удается обнаружить бледную трепонему. Описаны случаи профессионального заражения врачей-стоматологов при манипуляциях в ротовой полости больных сифилисом. В этих случаях первичная

сифилома имеет характерную локализацию на большом пальце левой руки врача.

Дрожжеподобные грибы рода Candida вызывают кандидозы, клинические проявления которых очень разнообразны. Наиболее часто поражается полость рта, во многих случаях в сочетании с поражениями других слизистых оболочек и кожи. Острая форма кандидоза — молочница, сопровождающаяся местными поражениями полости рта с образованием творожистых налетов на слизистой оболочке языка, щек, губ и неба, встречается у детей грудного возраста. Инфицированию детей, ослабленных сопутствующими заболеваниями, способствуют неблагоприятные факторы окружающей среды и нарушение санитарно-гигиенических условий.

В патогенезе кандидозов существенную роль играет развитие дисбактериоза. Грибы рода Candida в небольшом количестве обнаруживаются в ротовой полости у 40—50% людей. Нерациональное использование антибиотиков, особенно широкого спектра действия, длительное применение кортикостероидов и другие факторы обусловливают глубокие нарушения количественного и качественного состава нормальной микрофлоры полости рта и способствуют развитию кандидоза.

Иммуноглобулины слюны

Смешанная слюна, омывающая полость рта, состоит из секретов околоушных, подчелюстных, подъязычных и малых слюнных желез, а также десневой жидкости. В больших и малых слюнных железах содержатся плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины A, G и M, из которых 96% клеток образуют иммуноглобулин A и лишь 3—5% — IgG и IgM. Соотношение концентрации IgA и IgG в слюне 25:1.

Иммуноглобулин A в виде димера синтезируется в плазматических клетках слюнных желез. Данный иммуноглобулин мигрирует к мембране эпителиальной клетки, где соединяется с секреторным компонентом (SC), который синтезируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и других органов. Образующееся комплексное соединение димера IgA и SC представляет собой секреторный иммуноглобулин A (SIgA). Он устойчив к действию протеолитических ферментов, находящихся в полости рта и пищеварительном тракте.

SIgA имеет молекулярную массу 380 000—390 000 и константу седиментации 11S. В смешанной слюне он преобладает над всеми другими иммуноглобулинами. Так, отношение концентрации IgA:IgG в слюне примерно в 400 раз больше, чем в сыворотке крови, хотя в абсолютных величинах уровень IgA в слюне в 25—30 раз меньше. В сыворотке крови IgA содержится в мономерной форме без секреторного компонента.

В десневой жидкости преобладают IgG, а соотношение IgG:IgA в ней почти такое же, как в сыворотке крови (8:1). У лиц с селективным дефицитом или отсутствием IgA в слюне очень часто отмечается компенсаторное увеличение уровня IgM. В секрете слюнных желез содержание IgG незначительно. В смешанной слюне уровень его повышается вследствие примеси десневой жидкости.

Система синтеза IgA созревает медленнее, чем система синтеза IgG и IgM. Однако в слюне IgA появляются уже в первые дни жизни ребенка (в это время в сыворотки крови они еще отсутствуют) и достигают у большинства детей к 1—2-му месяцу жизни уровня взрослых. Помимо местносинтезированных иммуноглобулинов, в слюне содержатся сывороточные IgA, IgG, IgM.

При воспалительных заболеваниях полости рта (гингивиты, периодонтиты) в деснах увеличивается число клеток, продуцирующих мономеры IgG и IgA. Одновременно повышается проницаемость капилляров, что приводит к поступлению сывороточных белков через десневые карманы в слюну. Сдвиг в уровне иммуноглобулинов в слюне отмечен также при ряде соматических и инфекционных заболеваний. Например, у больных первичным раком полости рта, гортани и бронхов повышена концентрация IgA; у лиц, часто болеющих респираторными заболеваниями, хронических носителей Haemophilus ihfluenzae и β-гемолитического стрептококка концентрация IgA в слюне снижена.

В слюне здоровых людей, вакцинированных и больных разными инфекционными заболеваниями, содержатся антитела к многочисленным антигенам. Большая часть этих антител принадлежит к IgA, которые специфически реагируют с определенными видами микроорганизмов: эшерихиями, сальмонеллами, шигеллами, холерными вибрионами, стрепто-, пневмо- и стафилококками, бруцеллами, возбудителями столбняка, дифтерии, ботулизма, коклюша, грибами рода Candida, вирусами гриппа, паротита, Эпштейн — Барра, полиомиелита, веществами групп крови. При заболеваниях полости рта антитела в слюне отражают интенсивность местных процессов и в некоторых случаях могут выполнять защитную функцию. В частности, при паротите они способствуют подавлению репродукции вируса в слюнных железах, о чем свидетельствует возможность обнаружения вируса паротита в слюне только при отсутствии в ней соответствующих антител.

Особое значение имеет наличие в слюне антител к S. mutans. В экспериментах на животных. гнотобионтах показана защитная роль антител слюны к этому микроорганизму. В слюне крыс, иммунизированных в область слюнных желез инактивированной культурой S. mutans, происходит накопление специфических антител, принадлежащих главным образом к IgA. У иммунизированных животных снижается частота кариеса, несмотря на содержание их на кариесогенной диете. Результаты опытов указывают, что защитным действием обладают местносинтезированные антитела к S. mutans и антитела, поступившие в полость рта из крови после парентеральной иммунизации. Однако роль антител слюны в защите от кариеса человека пока недостаточно выяснена. Антитела к S. mutans находятся не только в слюне, но и в сыворотке крови, так как перечисленные выше микроорганизмы могут через десневой край попадать в кровоток при разжевывании жесткой пищи. У здоровых людей титр антител в слюне и сыворотке крови к S. mutans выше, чем у больных кариесом. Это указывает на значение специфического гуморального иммунитета в защите от кариеса. Таким образом, полагают, что наличие определенного уровня антител в слюне к антигенам S. mutans способствует

устойчивости к кариесу. Возможная защитная роль антител слюны против антигенов S. mutans состоит в том, что SIgA-антитела обладают выраженным антиадсорбирующим действием, вследствие чего они препятствуют оседанию микроорганизмов на зубах и возникновению патологического процесса. Определенную защитную роль в отношении S. mutans играют антитела к глюкозилтрансферазе — ферменту, продуцируемому этими бактериями. У лиц, имеющих антитела к данному ферменту, обнаружены устойчивость к кариесу. Это объясняется блокированием продукции фермента, что препятствует образованию глюкана S. mutans и формированию зубных бляшек. Появление антител в слюне — следствие не только местного воздействия антигена, поскольку его поступление в пищеварительный тракт ведет к воздействию на лимфоидные клетки групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек). При этом активизируются Т-хелперы, Т-супрессоры и В-клетки. Воздействие на Т-хелперы антигена в этом случае стимулирует избирательно только В-клетки, продуцирующие IgA, и активизирует Т-супрессоры, подавляющие образование IgM и IgG В-клетками. Далее активированные В-клетки, продуцирующие IgA-антитела, мигрируют из кишечника через мезентериальные узлы в грудной лимфатический проток и затем в отдаленные от первичной точки приложения антигена зоны: молочную железу (молоко), слезные железы (слезы), слюнные железы (слюна). Следовательно, воздействие на один участок слизистой оболочки с лимфоидными образованиями приводит к появлению IgA-антител в отдаленных от мест встречи с антигеном зонах. Так, при введении через рот S. mutans появляются SIgA-антитела к этому микробу в слюне иммунизированных лиц. Аналогичная зависимость прослежена у больных дизентерией и холерой, в слюне которых обнаруживаются IgA-антитела к возбудителям указанных заболеваний. Выявление этих антител может быть использовано для ранней диагностики заболевания и отражает динамику специфического иммунного ответа к тем же антигенам в кишечнике.

Слюна является биологической жидкостью, которая содержит ряд важных факторов, ответственных за поддержание гомеостаза макроорганизма. К числу этих факторов следует отнести иммуноглобулины. Их роль несомненна, хотя еще и не полностью выяснена.

Лабораторная диагностика

Микробиологические и иммунологические методы исследования имеют большое значение в стоматологии при изучении вопросов этиологии и патогенеза патологических процессов в полости рта, для диагностики ряда заболеваний, рационального выбора эффективных антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов, а также при разработке новых материалов для пломбирования зубов и изготовления протезов.

В зависимости от целей исследования в качестве исследуемого материала используют слюну, зубной налет, соскоб со слизистой полости рта и поверхности языка, содержимое гангренозных пульп и кариозные зубы, промывную жидкость после полоскания рта сте-

ильным изотоническим раствором натрия хлорида, пунктаты регионарных лимфатических узлов и др.

При микроскопическом исследовании мазки окрашивают по Граму и Романовскому—Гимзе; для обнаружения спирохет используют микроскопию нативных препаратов в темном поле.

При микробиологическом исследовании делают посевы исследуемого материала на элективные и дифференциально-диагностические питательные среды в аэробных и обязательно анаэробных условиях с учетом биологических особенностей отдельных групп микроорганизмов: стрептококков, стафилококков, лактобактерий, вейлонелл, нейссерий, коринебактерий, микрококков, лептотриксов, бактероидов, фузобактерий, гемофильных бактерий, дрожжеподобных грибов, микоплазм и др. Важное значение имеет количественное микробиологическое исследование. Изменение количественного содержания определенных видов микроорганизмов в полости рта при повторных исследованиях у одного и того же больного является одним из критериев для суждения о роли тех или иных микроорганизмов в развитии патологического процесса.

Идентификацию выделенных культур проводят на основании комплексного изучения их морфологических, культуральных, биохимических свойств, а также антигенной структуры. В необходимых случаях определяют патогенность в опытах на лабораторных животных и проверяют чувствительность микроорганизмов к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам.

Для характеристики иммунологического статуса у стоматологических больных определяют содержание лизоцима в слюне, фагоцитарную активность, уровень SIgA, сенсибилизацию к аллергенам различного происхождения и другие показатели. Иммунологические показатели позволяют дать наиболее полную характеристику заболевания, выявить роль аутоиммунных процессов, а также имеют определенное прогностическое значение и могут служить одним из критериев эффективности лечения.

При лабораторной диагностике специфических поражений полости рта используют соответствующие микробиологические и серологические методы исследования.

Автотрофы 48
Адгезия 30, 150
Аденовирусы 122, 417, 418
Аденозинтрифосфатаза 35, 80
Адсорбция 80
Активация комплемента 176
Актиномикоз 42
Актиномицеты 41, 64, 139, 246, 347, 493
D-аланин 31
Аллергия 209
— инфекционная 214
— контактная 215
Аллергология 166
Аминокислоты 50, 51
Амфиболиты 48
Амфитрихи 29
Анаболизм (биосинтез) 48
Анализ генетический 98, 99
Анатоксины 227
Анафилаксия местная (феномен Артюса—Сахарова) 210
— пассивная 211
— механизм 211
Анаэробиоз 11
Анаэростаты 71
Антагонизм 124
Антибиотики 234
— единицы антибактериальной активности 238
Антигены 180, 388, 391
— вирусов 184
— гетерогенные 185
— микроорганизмов 183
— — жгутиковые Н-антигены 183
— — капсульные К-антигены 183, 184
— — соматический О-антиген 183, 184
— опухолевые (Т-антигены) 186, 432
— перекрестно реагирующие (ПРА) 185, 186
— протективные 184
Антиметаболиты 233
Антитела (иммуноглобулины) 188
— секреторные (SIgA) 170
Антропоноз 470
Ареактивность клеток макроорганизма 174, 203
Ареновирусы 400
Ассимиляция углекислоты гетеротрофная 49
Астма бронхиальная 213
Аттенуация микробов 13, 15, 94
Ауксотрофы 50
Аутоантигены 186
Аутовакцины 228
Ацетил-КоА 61
Аэрозоль 130

Бактериемия 161
Бактерии антибиотикорезистентные 249, 250, 251
— лекарственно-устойчивые 249
Бактериофаги 87
— антигены фага 89
— взаимодействие с бактериальной клеткой 90
— морфология 88
— определение активности и спектра литического действия 91
— практическое применение 93
— резистентность к факторам окружающей среды 89
— структура 88
— химический состав 89
Бактериоцины 118
Бактероиды 336, 337
Бактопренол 26
Бациллы сибирской язвы 14, 15
Беджель (эндемический сифилис) 361
Белки-порины 33, 34
Биовар (биотип) 23
Биосинтез аминокислот 54, 55
— липидов 55
— углеводов 54
Биотин 52
Биоценоз 124
Бифидобактерии 139
Блефаропласт 41
Болезнь сывороточная 212
Бородавки инфекционные 431
Боррелии 40
Брожение 11
— ацетобутиловое 59
— бутандиоловое 59
— маслянокислое 59
— молочнокислое 58
— муравьинокислое 58
— пропионовокислое 59
Бронхамеллы 139
Бруцеллы 147

Вакцина(ы) 225
— антирабическая 13
— живая 226, 391
— — противогриппозная 74
— оспенная сухая 73
— принципы применения 228
— против клещевого энцефалита 73
— противотуберкулезная БЦЖ 353
— туляремийная Гайского — Эльберта 313
— убитые 227

– химические 227
Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов с антигенами 179, 180
Вибрион(ы) Коха 15
– парагемолитический 302
– патогенные 298
Вирион 75
Вирогения 82
Вирусы 72
– бактерий 87
– бешенства 414
– – лабораторная диагностика 416
– – патогенез и иммунитет 415
– – специфическая профилактика 416
– болезни Ньюкастла 411
– везикулярного стоматита 414
– – – лабораторная диагностика 417
– – – патогенез и иммунитет 416
– ветряной оспы и опоясывающего лишая 421, 422
– висна и мэди 438
– генетическая реактивация 121
– гепатита 425
– – антигены 427
– – культивированные 426
– – лабораторная диагностика 427
– – патогенез и иммунитет 427
– – резистентность 426
– – специфическая профилактика 427
– – структура и химический состав 425
– гепатита В 434
– модификации 120
– мутации 120
– реактивация клеткой-хозяином 121
– рекомбинация 121
– герпеса простого 420
– – – типа 2 (ВГ-2) 433
– – Эпштейн – Барра 422, 433
– гриппа 403, 405
– – антигены 403
– – гемагглютинация 404
– – иммунитет 406
– – культивирование и репродукция 404
– – лабораторная диагностика 409
– – морфология и химический состав 403
– – патогенез 406
– – резистентность 403
– – специфическая профилактика и лечение 408
– группы Буньямвера 399
– ДНК-содержащие 75, 417, 430
– ECHO 392
– желтой лихорадки 397
– ИлБ 435
– Коксаки 388, 391
– кори 412
– крымской геморрагической лихорадки 399
– куру и болезни Крейтцфельда – Якоба 439
– лейкоза и саркомы кошек 435
– – – мышей 435
– лимфоцитарного хориоменингита 400.
– Мезон – Пфайзера 435
– натуральной оспы 423
– – – антигены 423
– – – культивирование и репродукция 423
– – – лабораторная диагностика 425
– – – патогенез и иммунитет 424
– – – резистентность 423
– – – специфическая профилактика 424
– – –структура и химический состав 423
– неклассифицированные 425
– омской геморрагической лихорадки (ОГЛ) 397
– онкогенные 428, 429
– парагриппа 410
– паротита 411
– полиомиелита 389
– – – вирионы 390
– полиомы 431
– прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) 438
– Рауса 428
– респираторно-синцитиальный (РСВ) 413
– РНК-содержащие 75, 388, 434
– саркомы Молони 121
– – – Рауса 121
– SV 40 431
– табачной мозаики 77
– цитомегалии 422
– энцефалита клещевого 395, 396
– – – японского 396
– ящура 393
Вирусемия 161
Витамины 51, 52
Включения внутриклеточные 162
– внутриплазматические 38
Возбудители актиномикоза 354
– – антигены 355
– – иммунитет 357
– – лабораторная диагностика 357
– – морфология и физиология 355
– патогенез 357
– – профилактика и лечение 358
– амебиаза 463
– – биология и культивирование 464
– – иммунитет 466
– – морфология 464
– – патогенез 466
– – таксономическое положение 463
– – экология и профилактика 466
– американского трипаносомоза (болезнь Шагаса) 475, 477
– анаэробной инфекции 323–328
– – – иммунитет 329
– – – лабораторная диагностика 329
– – – профилактика и лечение 329, 330
– – – экология 328
– африканской сонной болезни 475
– балантидиоза 488
– – жизненный цикл 489
– – таксономическое положение 488
– бартонеллеза 381
– ботулизма 330
– – антигены 331
– – лабораторная диагностика 333
– – морфология и физиология 330

– – патогенез 333
– – профилактика и лечение 333
– – токсинообразование и патогенность 332
– экология и резистентность 332
– бруцеллеза 307
– – антигены 308
– – иммунитет 310
– – лабораторная диагностика 310
– – лечение 311
– – морфология и физиология 307
– – патогенез 310
– – резистентность 309
– – токсинообразование и патогенность 308
– – экология и распространение 309
– весенне-летнего энцефалита 19
– возвратного тифа клещевого 363
– – – эпидемического 362, 363
– гистоплазмоза 450
– дифтерии (коринебактерии) 340
– – антигены 341
– – иммунитет 343
– – лабораторная диагностика 343
– – лечение 343
– – морфология и физиология 340
– – патогенез 342
– – резистентность 342
– – экология и распространение 342
– иерсиниоза (Y. enterocolitica) 297
– клещевого сыпного тифа Северной Азии (североазиатский риккетсиоз) 374, 375
– коклюша 314, 315
– кокцидиоза (кокцидиоидомикоза) 447
– – антигены 448
– – иммунитет 449
– – патогенез 449
– – патогенность 449
– – свойства биохимические и культуральные 448
– – экология и резистентность 448
– криптококкоза (бластомикоза Буссе – Бушке) 451, 452
– лейшманиозов 470
– лепры 353, 354
– лептоспироза 364, 365
– листериоза 344
– – антигены 345
– – иммунитет 346
– – лабораторная диагностика 346
– – морфология и физиология 344
– – патогенез 346
– – профилактика и лечение 347
– – токсинообразование 345
– – экология и распространение 345
– лихорадки волынской (пятидневной) 378
– – Ку 379
– – – антигены 379
– – – иммунитет 380
– – – лабораторная диагностика 380, 381
– – – морфология и физиология 379
– – – патогенез 380
– – – профилактика и лечение 381
– – – резистентность 380
– – – экология и распространение 380
– – марсельской 373, 374
– – цуцугамуши 376, 377
– лишая разноцветного (малассезиоза) 460
– – черного (кладоспориоза) 460
– лямблиоза 467, 468
– мадуромикоза (мицетома) 457
– малярии (плазмодии) 480
– – иммунитет 483
– – лабораторная диагностика 483
– – морфология и жизненный цикл 481
– – патогенез 482
– – профилактика 484
– – таксономическое положение 480
– – экология 483
– мелиоидоза 306
– микоплазма-пневмонии 386, 387
– мягкого шанкра 317
– нокардиоза 358
– орнитоза 382, 383
– осповидного (везикулезного) риккетсиоза 375
– поверхностных микозов (кератомикозов) 460
– псевдотуберкулеза 296
– пьедры белой (трихоспороза) 460
– – черной (пьедраиоза) 460
– сапа 305
– североамериканского бластомикоза (болезнь Джилкриста) 453
– сибирской язвы (антракс) 318
– – – антигены 320
– – – иммунитет 321
– – – лабораторная диагностика 321
– – – морфология и физиология 318
– – – патогенез 321
– – – профилактика и лечение 322
– – – резистентность 321
– – – токсинообразование и патогенность 320
– – – экология и распространение 320
– сифилиса 359
– – антигены 359
– – иммунитет 360
– – лабораторная диагностика 360
– – морфология и физиология 359
– – патогенез 360
– – профилактика и лечение 361
– – резистентность 359
– – экология и патогенность 359
– споротрихоза 455
– стафилококковых инфекций 253
– столбняка 52, 334
– – лабораторная диагностика 335
– – морфология и физиология 334
– – патогенез 335
– – профилактика 336
– – токсинообразование 334
– – экология и резистентность 335
– стрептококковой инфекции 258
– сыпного тифа эндемического (крысиного) 371, 372
– – – эпидемического и болезни Брилля – Цинссера 367
– токсоплазмоза 484

– – биология и культивирование 485
– – иммунитет 487
– – морфология и жизненный цикл 485
– – патогенез 486
– – профилактика 488
– – таксономическое положение 484
– – экология 487
– трахомы 484
– трипаносомозов 475
– – биология и культивирование 477
– – иммунитет и лабораторная диагностика 478
– – морфология 475
– – патогенез 477
– – таксономическое положение 475
– – экология 479
– трихомоноза 468, 469
– туберкулеза 348
– – антигены 349
– – иммунитет 351
– – лабораторная диагностика 352
– – лечение 353
– – морфология и физиология 348
– – патогенез 351
– – профилактика 352
– – резистентность 350
– – токсинообразование и патогенность 349
– – экология и распространение 350
– туляремия 311
– – антигены 311
– – иммунитет 312
– – лабораторная диагностика 313
– – лечение 313
– – морфология и физиология 311
– – патогенез 312
– – профилактика 313
– – резистентность 312
– – экология и распространение 311
– холеры 298
– – антигены 299
– – иммунитет 300
– – лабораторная диагностика 301
– – лечение 302
– – морфология и физиология 298
– – патогенез 300
– – резистентность 300
– – токсинообразование и патогенность 299
– – экология и распространение 300
– хромомикоза (болезнь Педрозо) 456
– чумы 293
– – антигены 294
– – иммунитет 295
– – лабораторная диагностика 295
– – морфология и физиология 294
– – патогенез заболевания 295
– – специфическая профилактика 295
– – токсинообразование 294
– –экология и распространение 294, 295
– эпидермомикозов (дерматомикозов) 458, 459
– южноамериканского бластомикоза (болезнь Лютца – Сплендоре – Альмейды) 454
Ворсинки (фимбрии) 29, 30
Время выращивания микроорганизмов 71
Выход вирионов из клетки хозяина 82
Гаплоидность бактерий 94
Гаптены 181
Гемагглютинин 184
Гемолизины 152
Гемы 52
Генетика микроорганизмов 94
Генетический контроль синтеза иммуноглобулинов 190
Генотип 96
Гентамицин 242, 243
Гены-мутаторы 101
г-Гены 118
Гены регуляторные 97
– структурные 97
Гены-супрессоры 102
Герпесвирусы 418, 419
Гетеротрофы 48
Гиалуронидаза 150
Гипотеза специфичности антигенных детерминант Дж. Маррека 182
Гистотоксины 152
Гифы 42
Гликолипиды 26
Гнотобиология 134
Гонококки 27, 147, 271
– антигены 271
– иммунитет 272
– лабораторная диагностика 272
– морфология и физиология 271
– патогенез 271
– профилактика и лечение 272
– резистентность 271
«Горячие точки» 105
Грамицидин 241
Гранулоциты 172
Грибы, биологические свойства 440
– морфология и культуральные свойства 440, 441
– систематика 444
– спорофоры 442
– ультраструктура и химический состав 443
– условно-патогенные 460
– физиология 444
Дезинтеграция (раздевание) вируса 80
Дезоксирибовирусы 77
Действие вирусов цитопатическое 85
– на микроорганизмы физических факторов 141
– – – высушивания 142
– – – лучистой энергии 142
– – – температуры 141
– – – ультразвука и высокого давления 143
– – химических факторов 143
– – – окислителей 143
– – – поверхностно-активных веществ (детергентов) 143
– – – солей тяжелых металлов 144
– – – фенола, крезола 143
– – – формальдегида 143
Делеция 103
Десенсибилизация организма по Безредке 212

Динамика инфекционного процесса 159
Динитрификация 62
Диплококки 27, 28
Дисбактериоз 140
Диссоциация бактерий 95, 104
Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов 177, 178
Диффузия пассивная 52
ДНК-полимераза 107
Доза критическая 157
— летальная минимальная (Dlm) 149
Доноры электронов 49
Друзы 42
Дупликация 103

Жгутики 29

Заболевания аутоиммунные 215
— стоматологические 489
— — лабораторная диагностика 496, 497
— — роль микроорганизмов 490, 491
Загрязнение водоемов 129
Значение нормальной микрофлоры 139, 140

Изоантигены 187
Иерсинии 293
Иммунитет 167
— антибактериальный 201
— антитоксический 202
— естественный (видовой) 168
— приобретенный антимикробный 169, 170
— — антитоксический 169, 170
— — местный 170
— — поствакциональный 169
— — постинфекционный 169
— противовирусный 202
— трансплантационный 205
Иммуногенез 192, 193
Иммуноглобулины 166, 188, 229, 230
— грудного молозива и молока 191, 192
— класса А 170
— слюны 494, 495
— строение 189, 190
Иммунный ответ организма 193, 194
Инверсия 103
Ингибиторы термолабильные 167
Индекс химиотерапевтический 231
Инженерия генная 96, 123
Интерференция вирусов 204
Интерферон 167, 204
Инфекционность вирусов 162
Инфекция 146
— абортивная 82
— вирусная латентная 163
— вторичная 161
— входные ворота 157
— местная (очаговая) 161
— общая (генерализованная) 161
— острая 161, 162
— персистирующая вирусная 161
— продуктивная 82
— смешанная 161
—хроническая 161, 162
— экзогенная 161
— эндогенная 161
Источники азота 49

Йоддеоксиуридин 233
Йодурацил 233

Кала-азар индийский 474
Канамицин 242, 243
Кандидозы 461, 494
— лабораторная диагностика 462
Капсид 75, 76
Капсомеры 77
Капсула бактерий 30
Кариес 490
Катаболизм 48
Киллеры (Т) 179, 205, 206
Кислота N-ацетилмурамовая 31
— гиалуроновая 150
— глицеринтейховая 27
— D-глутаминовая 31
— дезоксирибонуклеиновая (ДНК) 37, 95, 96
— — клонируемая 123
— — структура двунитчатая 96
— диаминопимелиновая (ДАП) 31, 44, 47
— дипиколиновая 39
— жирная 26
— липоевая 61
— липотейховая 150
— масляная 59
— молочная 59
— муравьиная 58
— мурамовая 44, 47
— никотиновая 51
— нуклеиновая 75—77
— — вирусная 80
— пантотеновая 52
— пировиноградная 60, 61
— пропионовая 59
— рибиттейховая 27
— рибонуклеиновая (РНК) 96
— сиаловая (нейраминовая) 150
— тейховая 27, 32
— уксусная 59
— уроновая 26
— фолиевая 52
— щавелевоуксусная 61
Классификация бактериальных токсинов 153
— вирусов 75
Клебсиеллы 288
— антигены 290
— иммунитет 291
— лабораторная диагностика 291
— морфология и физиология 289
— патогенез 290
— токсинообразование и патогенность 290
— экология и резистентность 289
Клон 24
Коагулаза 155
Кокки гноеродные 253
— грамотрицательные 266
— грамположительные 253
Колицины 118
Колонии бактерий 66
Комплементация вирусов 121

- онкорнавирусов 121
Контроль патогенности генетический 156
Конъюгация 112
Коронавирусы 414
Краливница 213
Кроссингсвер 107
Культивирование анаэробов 71
- вирусов 83
Культура клеток 83

Лактобактерии 139
Лактобациллы 51, 52
Левомицетин (хлорамфеникол) 244
Леворин 241
Лейкины 176
Лейкоцидины 152
Лейшмании 470
- биология и культивирование 471
- морфология 471
Лейшманиоз 473
- антропонозный 474
- висцеральный средиземноморский 474
- иммунитет 473
- кожно-слизистый (эспундии) 474
- кожный зоонозный 474
- лабораторная диагностика 473
- экология и профилактика 474
Лептоспиры 40
Лептотрихи 139
Лецитовителлаза 155
Лизин 176, 201
Лизогения 83, 91, 92
Лизоцим 34, 80, 171, 497
Лимфоциты (Т и В) 167, 205, 206, 207, 214
Лимфокины 179, 206
Линкомицин 244
Липиды 51
- и углеводы вирусные 78
Липопротеиды 150
Лихорадка сенная 213
Лофотрихи 29

Макрофаги 172, 203
Монофиты 172
Мезосомы 24, 29, 36, 37
Мембрана цитоплазматическая 24, 28, 35, 52
Менингококки 267
- антигены 267
- иммунитет 269
- лабораторная диагностика 269
- лечение 271
- морфология и физиология 267
- патогенез 269
- профилактика 270
- резистентность 269
- токсинообразование и патогенность 267
- экология и распространение 268
Метаболизм микроорганизмов 47
- энергетический (биологическое окисление) 56
Метахромазия 38
Метациклин (рондомицин) 243
Метод бляшек 87
- иммуноферментативный 224
- радиоиммуный 224, 225
Метисазон (марборан) 248
Механизм соединения антитела с антигеном 198, 199
Микобактерии патогенные 347
- туберкулеза 15, 147, 493
Микозы глубокие 446
- поверхностные 447
- системные, лабораторная диагностика 455
- - специфическая профилактика и химиотерапия 455
- субкутанные 446
Микоплазмы 46, 51, 65, 66, 147, 385, 386
Микробоносительство 161, 162
Микробы бескапсульные и капсульные 151
Микробы-паразиты облигатные 147
- факультативные 146, 147
Микроорганизмы ароматизирующие 63
- воды 128
- воздуха 130
- мезофильные 71
- патогенность и вирулентность 148, 149
- пищевых продуктов 132
- почвы 125
- светящиеся 63
- термофильные 71, 127
- условно-патогенные 155
Микроскопия электронная 28
Микрофлора десневого кармана 492
- дыхательных путей 137
- желудочно-кишечного тракта 137
- кожи 135
- консервов 134
- конъюнктивы 138
- молока и молочных продуктов 133
- мочеполовой системы 138, 139
- мяса и рыбы 132
- организма человека 134
- - - нормальная 139, 140
- - - облигатная (постоянная) 135
- - - факультативная (случайная) 135
- полости рта 135, 136, 489, 490
- уха 138
Миксовирусы 82
Митомицин С 247
Мицелий 43
Модификации 99
Молекулы ДНК рекомбинантные 123
Моноинфекция 161
Мононуклеарно-фагоцитарная система (МФС) 172
Монотрихи 29
Мракселлы 139
Морфоциклин 243
Мостик конъюгационный 114, 115
Мутагены 104
Мутанты ауксотрофные 98
Мутации 100, 102
- индуцированные 101
- летальные 103
- нейтральные 103
- спонтанные 100

– условно-летальные 103
– хромосомные 103
Мутация прямая, обратная, точковая 102
Мутуализм 124

Надрез эндонуклеотический 114
Нейраминидаза 80, 150, 151
Нейротоксины 152
Нейсерии 139
Неомицины 242
Нистатин 241
Новобиоцин 246
Нокардиоз 43
Номенклатура биноминальная 23
Нуклеоид 24, 29, 37
Нуклеозиды 51
Нуклеокапсиды 76
Нуклеопротеиды 76
Нуклеотид прокариотов 63

Обмен ионный 56
Обнаружение вирусов в культуре клеток 85
Окраска по Бурри – Гинсу 31
– по Грамму 32, 33, 497
– по Здродовскому 44, 376, 379
– по Романовскому – Гимзе 40, 44, 376, 379, 497
– по Хименесу 44
– по Цилю – Нильсону 352
Окситетрациклин (террамицин) 243
Олеандомицин 245
Олеморфин 245
Олететрин 245
Онкорнавирусы 81, 434
– онкогенность 435, 437
Определитель бактерий Берги 22, 23
Опсонины 201, 202
Орбивирусы 402
Ортомиксовирусы 87, 403
Оценка воды санитарно-гигиеническая 130
– – бродильный титр 130
– – коли-индекс 130
– – коли-титр 130

– – микробное число 130

Палочка инфлюэнцы 316, 317
– синегнойная 303, 304
Память иммунологическая 179
Папилломы кожи и слизистых оболочек 431
Паповавирусы 430, 431
Паразитизм микробный 146
– – внутриклеточный 147
Паразиты 50
Парамиксовирусы 87, 411
Пародонтоз (альвеолярная пиорея) 492
Пастеризация 12
Пенициллин 34, 234, 235, 239
– антибактериальный спектр 240
– механизм антибактериального действия 240
– полусинтетический 239
Пентококки и пентострептококки 339
Пептидогликан 26, 31, 32, 42
Перекрестно реагирующие антигены (ПРА) 215
Период инкубационный 160
– продромальный 160
– развития основных клинических симптомов 160
– реконвалесценции (выздоровления) 160
Периодонтит 492
Перетрихи 29
Персистенция вирусов 163, 164
Пигменты микроорганизмов 62
Пикарновирусы 388
Пинта 361
Пиоционин 62
Пиридоксин (витамин B_6) 52
Плазмиды 97
– бактерий 116
– колициногенные 119
– конъюгативные 112
– криптические 117
– трансмиссивность 96
Ent-плазмида 119, 120
F-плазмида 114, 117
Hly-плазмида 119, 120
R-плазмиды 118
Плазмодии малярии 147
Планктон 128
Пневмококки 27, 265, 266
Поксвирусы 423, 433
Полимиксины 241
Полинуклеотидлигаза 123
Полисахариды 26
Порфиромицин 247
Принципы культивирования микроорганизмов 69
Проба Бюрне 310
– Манту 352
Проблемы химиотерапии вирусных инфекций 247
Продигиозин 62
Производные дезоксиуридина и тиосемикарбазона 248
Прокариоты 24, 31, 94
Пролиферация клеточная 86
Проникновение вириона в клетку хозяина 80
Пропионибактерии 338
Простейшие патогенные 463
Протеи 291, 292
Протопласты 34
Прототрофы 50
Пульпит 492

Рабдовирусы 414
Развитие бактериальной популяции 68, 69
Размножение бактерий в жидкой питательной среде 66, 68
– – в плотной питательной среде 66, 67
Расщепление гексозы гликолитическим путем (Эмбдена – Мейергофа – Парнаса) 57
– – кетодезоксифосфоглюконатным путем (Энтнера – Дудорова) 59, 60
Реактивность организма 157, 158
Реакция агглютинации 218
– – непрямой (РНГА) 219
– Асколи 220

- атопическая (атопия) 212, 213
- бласттрансформации лимфоцитов 217
- Вассермана 222
- гемагглютинации 184
- гемадсорбции 87, 185
- гемолиза 221
- гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) 209, 213
- - немедленного типа (ГНТ) 209, 210
- иммобилизации 222
- иммунофлюоресценции (Кунса) 223
- Кумбса (антиглобулиновый тест) 220, 310
- лизиса 221
- локального гемолиза в геле (реакция Ерне) 222
- нарастания титра фага 93
- нейтрализация вирусов 223
- - токсина антитоксином 221
- опсонофагоцитарная 222
- Пирке и Манту 214
- преципитации 220
- - в геле по Манчини 217
- Райта 310
- связывания комплемента (РСК) 176, 221, 222
- серологические 218
- торможения гемагглютинации (РТГА) 223
- флоккуляции 221
- Фогеса — Проскауэра 253
- Ходдлсона 310
- Шика 221
Реинфекция 161
Рекомбинации генетические 107
Ремантадин 248
Реовирусы 401
Репликация ДНК 63, 106
- - вирусной 81
- нуклеиновых кислот 80
- - - вирусных 82
Репликоны 63, 116
Репродукция дизъюнктивная 79
Рестриктазы 123
Рецидив 162
Рибовирусы 77
Рибосомы 24, 29, 38, 47
Рибофлавин (витамин B_2) 51
Риккетсии 43, 64, 147, 366, 367
- Бернета 379
- Провацека 369—371
Риккетсиоз 44
Риновирусы 393
Рифамицины 245
Роль макроорганизма в возникновении и развитии инфекционного процесса 157
Ротавирусы 402
Рубивирусы 398

Сальмонеллы 147, 279
- антигены 280
- биохимия, морфология и физиология 280
- брюшного тифа и паратифов 282
- - - - антигены 282
- - - - иммунитет 283
- - - - лабораторная диагностика 283
- - - - лечение 284
- - - - патогенез 282
- - - - специфическая профилактика 283
- возбудители внутрибольничных инфекций 285, 286
- - пищевых токсикоинфекций 284, 285
Самоочищение воды 129
Сапрофиты 50
Сарцины 27
Сборка (морфогенез) вириона 81
Свойства белков, полисахаридов, липидов, нуклеиновых кислот антигенные 181
- микробов антифагоцитарные 151
- - инвазивные 150
Семейство энтеробактерий 273—275
Септикопиемия 161
Серовар (серотип) 23
Симбиоз 124
Синтез АТФ 57
- вирусных белков 80
- препаратов антибактериальных 232
- - антиспирохетных 231
- - антитрипаносомных 230
- - противомалярийных (плазмоцидных) 231
Синтрофизм 126
Систематика микроорганизмов нумерическая 22
Система пропердина 176
Содоку (болезнь укуса крыс) 366
Состав клеток прокариотов 25, 26
Состояния иммунодефицитные 166, 208
- компетентности 109
Спириллы 28
- патогенные 366
Спирохеты 22, 40, 64
Спорообразование 39
Споры (эндоспоры) 38
Способы борьбы с лекарственно-устойчивыми формами бактерий 251
- селекции рекомбинантов 115
Среда питательная Игла 84
- - обогащения 70
- - элективная (селективная) 70
Среды питательные дифференциальнодиагностические 70, 71
Стафилококки 27, 28, 253—260
Стерилизация 12
Стоматит 493
Стрептококки 27, 51, 52, 258, 259, 261, 264
- роль в этиологии ревматизма 262
- - - скарлатины 263
- полости рта 490, 491
Стрептомицин 242
Структура вирионов 75
Сульфаниламиды 232
- механизм антибактериального действия 233
Суперинфекция 161
Суперкапсид вириона 120
Супермутагены 105
Суперспирилизация ДНК 37
Супрессия 102
Супрессоры (Т) 179, 216, 496
Сферопласты 34
Сыворотки антимикробные 230

— антитоксические 229
— иммунные 229
— крови, бактерицидные вещества 175

Таксис 29
Таксоны 21
Тельца Бабеша — Негри 163
— Гварниери 163
— ретикулярные 65
Температура культивирования микробов 71
Теория иммунитета гуморальная 165
— — фагоцитарная 16, 165
— иммуногенеза 196—198
Тест ЕАС 217
— Е-розеток 216, 217
Тетрациклины 243
Тиамин (витамин B_1) 51
Тиоурацил 233
Тогавирусы 87, 394, 395
Токсинемия 161
Токсины бактерий 151—153
Толерантность иммунологическая 166, 194
Трансдукция абортивная 111, 112
— неспецифическая 110
— специфическая 110, 112
Транскапсидация 122
Транскриптаза обратная 73
Транслокация химических групп 53
Транспозоны 103, 118
Трахома 45
Трепонемы 40
— патогенные 361
Триада Генле — Коха 14
Трихомонады 469, 470

Уреаза 155

Фаги Т-группы 88, 89
Фаговар (фаготип) 23
Фаготипирование бактерий 93
Фагоцитоз 167, 172—174
Фактор половой (F-фактор) 112—114
— роста микроорганизмов 50
Ферменты 53
— вирусов вирионные 79
— индуцибельные 54
Фибриллы 41
Фибринолизин 155
Фикомикозы 462
Флавивирусы 395
Флагеллин 29, 41
Формирование микробных биоценозов 135
— симпластов (синцитиев) 86
Формы бактерий 27, 34
Фосфолипиды 26
Фосфорилирование 57, 61
Фототрофы 49
Фотореактивация 106
Фрамбезия 361
Фторурацил 233
Фузобактерии 139, 338
Функция кожи и слизистых оболочек защитная 171

Хемотрофы 49
Химиопрепараты 230
Хламидии 45, 65, 147, 381, 382
Хлортетрациклин (биомицин) 243
Холестерин 26
Хромосомы 97

Центрифугирование градиентное 73
Цефалоспорины 240
Циклосерин 240
Цитоплазма 29, 36

Шигеллы 147, 286—288
Шок анафилактический 210
Штаммы 24, 114
— вакцинные 95, 149

Экзоспориум 39
Эндотоксины 154, 155
Эндоферменты 53
Энтеровирусы 388
Энтеротоксины 152
Эпидермомикозы 446
Эритрин 176
Эритромицин 245
Эубактерии 339
Эукариоты 24, 31, 94
Эшерихии 276—279

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко второму изданию 3

РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ

ОБЩАЯ МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Предмет и задачи микробиологии, вирусологии и иммунологии. В. Д. Тимаков, Л. В. Борисов, В. С. Левашев 7

Краткий очерк развития микробиологии. В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 10

Систематика и номенклатура микроорганизмов. — В. С. Левашев 21

Морфология, ультраструктура и химический состав микроорганизмов. — В. С. Левашев 24

Химический состав клеток прокариотов 25
Морфология бактерий 27
Ультраструктура бактериальной клетки 28
Морфология и ультраструктура других групп прокариотов 40
Спирохеты 40
Актиномицеты 41
Риккетсии 43
Хламидии 45
Микоплазмы 46

Физиология и биохимия микроорганизмов. — В. Д. Тимаков, В. С. Левашев 47

Метаболизм микроорганизмов 47
Исходные соединения для анаболических и катаболических реакций. Питание микроорганизмов 48
Транспорт питательных веществ 52
Ферменты 53
Конструктивный метаболизм 54
Ионный обмен у бактерий 56
Энергетический метаболизм (биологическое окисление) 56
Пигменты микроорганизмов 62
Светящиеся и ароматобразующие микроорганизмы 63
Рост и размножение микроорганизмов 63
Размножение бактерий в жидких и плотных питательных средах. Фазы развития бактериальной популяции 66
Принцип культивирования микроорганизмов 69

Общая вирусология. — Л. Б. Борисов 72

Краткий очерк развития вирусологии 72
Общая характеристика и классификация вирусов 74
Структура вирионов 75
Химический состав вирионов 77
Взаимодействие вирусов с клетками хозяина и репродукция вирусов 79
Культивирование вирусов 83

Вирусы бактерий (бактериофаги). — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов 87

Генетика микроорганизмов. — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов, В. С. Левашев 94

Исторические сведения 94
Организация генетического материала, генотип и фенотип микроорганизмов . . . 96

Модификации . . . 99
Мутации . . . 100
Мутагены . . . 104
Репарации . . . 105
Генетические рекомбинации . . . 107
Трансформация . . . 108
Трансдукция . . . 111
Конъюгация . . . 112
Способы селекции рекомбинантов . . . 115
Плазмиды бактерий . . . 116
Генетика вирусов . . . 120
Практическое значение учения о генетике микроорганизмов и генная инженерия в медицинской микробиологии . . . 122

Микроорганизмы и окружающая среда (основы санитарной микробиологии). — Л. Б. Борисов . . . 124
Типы симбиоза . . . 124
Микроорганизмы почвы . . . 125
Микроорганизмы воды . . . 128
Микроорганизмы воздуха . . . 130
Микроорганизмы пищевых продуктов . . . 132
Микрофлора организма человека . . . 134
Действие на микроорганизмы факторов окружающей среды — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 141

РАЗДЕЛ ВТОРОЙ

ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ С УЧЕНИЕМ ОБ ИНФЕКЦИИ

Инфекция В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 145
Патогенные микроорганизмы и их особенности . . . 146
Общая характеристика микробного паразитизма . . . 146
Патогенность и вирулентность микроорганизмов . . . 148
Связь вирулентности и структурных и химических компонентов микробной клетки . . . 150
Токсины бактерий . . . 151
Условно-патогенные микроорганизмы . . . 155
Генетический контроль патогенности . . . 156

Роль макроорганизма, окружающей среды и социальных условий в возникновении и развитии инфекционного процесса. — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 157
Динамика инфекционного процесса . . . 159
Формы инфекции и их классификация . . . 160
Инфекционные свойства вирусов и особенности вирусных инфекций . . . 162

Общая иммунология. — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 164
Краткий очерк истории развития иммунологии . . . 164
Определение и общая характеристика иммунитета . . . 167
Виды, или формы, иммунитета . . . 168

Механизмы неспецифической резистентности . . . 171
Защитная функция кожи и слизистых оболочек . . . 171
Фагоцитоз . . . 172
Ареактивность клеток макроорганизма . . . 174
Бактерицидные вещества сыворотки крови . . . 175

Механизмы приобретенного иммунитета. — Л. Б. Борисов . . . 177
Иммунная система организма . . . 177
Дифференцировка и общая характеристика Т- и В-лимфоцитов . . . 178
Иммунологическая память . . . 179

Антигены . . . 180
Общая характеристика . . . 180
Антигены микроорганизмов . . . 183
Антигены организма человека и животных . . . 186

Антитела (иммуноглобулины) . . . 188

Иммуноглобулины грудного молозива и молока . . . 191
Иммуногенез (антителообразование) — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 192
Иммунологическая толерантность . . . 194
Теории иммуногенеза . . . 195
Механизм соединения антитела с антигеном . . . 198
Формы проявления иммунитета . . . 200
Антибактериальный иммунитет . . . 201
Антитоксический иммунитет . . . 202
Противовирусный иммунитет . . . 202
Трансплантационный иммунитет . . . 205

Иммунопатология — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 208
Иммунодефицитные состояния . . . 208
Аллергия . . . 209
Реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) . . . 210
Анафилаксия . . . 210
Сывороточная болезнь . . . 212
Атопические реакции (атопии) . . . 212
Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) . . . 213
Аутоиммунные заболевания . . . 215
Оценка состояния иммунной системы организма и ГЗТ . . . 216

Прикладная иммунология. — В. Д. Тимаков, Л. Б. Борисов . . . 218
Серологические реакции . . . 218
Реакция агглютинации . . . 218
Реакция непрямой, или пассивной, агглютинации (РНГА) . . . 219
Реакция Кумбса (антиглобулиновый тест) . . . 220
Реакция преципитации . . . 220
Реакции флоккуляции и нейтрализации токсина антитоксином . . . 221
Реакция лизиса . . . 221
Реакция связывания комплемента (РСК) . . . 222
Реакция иммобилизации . . . 222
Опсонофагоцитарная реакция . . . 222
Реакция нейтрализации вирусов . . . 223
Реакция торможения гемагглютинации (РТГА) . . . 223
Реакции, протекающие с участием меченых антигенов или антител . . . 223
Вакцины, иммунные сыворотки и иммуноглобулины . . . 225
Вакцины . . . 225
Иммунные сыворотки и иммуноглобулины . . . 229

Микробиологические и молекулярно-биологические основы химиотерапии инфекционных заболеваний — Л. Б. Борисов . . . 230
Химиопрепараты . . . 230
Антибиотики . . . 234
Общая характеристика . . . 234
Важнейшие группы антибиотиков . . . 239
Антибиотики, подавляющие синтез бактериальной клеточной стенки . . . 239
Антибиотики, нарушающие функции ЦПМ микроорганизмов . . . 241
Антибиотики — ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактериальных клеток . . . 242
Антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне транскрипции . . . 245
Антибиотики, подавляющие репликацию ДНК . . . 246
Проблемы химиотерапии вирусных инфекций . . . 247
Лекарственная устойчивость микробов и пути ее распространения . . . 249
Селективное действие антибиотиков . . . 251
Способы преодоления лекарственной устойчивости бактерий . . . 251

РАЗДЕЛ ТРЕТИЙ.

ЧАСТНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Медицинская бактериология — В. С. Левашев . . . 253
Кокки . . . 253
Грамположительные кокки . . . 253
Возбудитель стафилококковой инфекции . . . 253
Возбудители стрептококковой инфекции . . . 258
Streptococcus pneumoniae (пневмококки) . . . 265
Грамотрицательные кокки . . . 266
Возбудители менингококковой инфекции . . . 267
Возбудитель гонореи . . . 271

Семейство энтеробактерий (Enterobacteriaceae). — Л. Б. Борисов . . . 273
Триба Escherichieae . . . 276
Эшерихии . . . 276
Сальмонеллы . . . 279
Сальмонеллы — возбудители брюшного тифа и паратифов А и В (S. typhi, S. paratyphi A., S. Schottmuelleri) . . . 282
Сальмонеллы — возбудители пищевых токсикоинфекций . . . 284
Сальмонеллы — возбудители внутрибольничных инфекций . . . 285
Шигеллы . . . 286
Триба Klebsielleae . . . 288
Триба Proteae . . . 291
Триба Yersiniae . . . 293
Возбудитель чумы . . . 294
Возбудитель псевдотуберкулеза . . . 296
Yersinia enterocolitica . . . 297

Патогенные вибрионы. — В. С. Левашев . . . 298
Возбудители холеры . . . 298
Vibrio parahaemolyticus . . . 302
Семейство Pseudomonadaceae — В. Д. Тимаков, В. С. Левашев . . . 303
Pseudomonas aeruginosa . . . 303
Возбудитель сапа . . . 305
Возбудитель мелиоидоза . . . 306
Возбудители бруцеллеза . . . 307
Возбудитель туляремии . . . 311
Возбудитель коклюша . . . 314
Haemophilus influenzae . . . 316
Возбудитель мягкого шанкра . . . 317
Возбудитель сибирской язвы — В. С. Левашев . . . 318
Анаэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии — В. С. Левашев . . . 323
Возбудители анаэробной инфекции . . . 323
Clostridium perfringens . . . 323
Clostridium novyi . . . 325
Clostridium septicum . . . 326
Clostridium histolyticum . . . 327
Clostridium sordellii . . . 328
Возбудитель ботулизма . . . 330
Возбудитель столбняка . . . 334
Бактероиды . . . 336
Фузобактерии . . . 338
Пропионибактерии . . . 338
Эубактерии . . . 339
Пептококки и пептострептококки . . . 339
Возбудитель дифтерии . . . 340
Возбудитель листериоза . . . 344
Патогенные микобактерии и актиномицеты — В. С. Левашев . . . 347
Возбудители туберкулеза . . . 348
Возбудители лепры . . . 353
Возбудители актиномикоза . . . 354

Возбудители нокардиоза . . . 358
Семейство Spirochaetaceae — В. Д. Тимаков, В. С. Левашев . . . 359
Возбудитель сифилиса . . . 359
Другие патогенные трепонемы . . . 361
Возбудитель эпидемического возвратного тифа . . . 362
Возбудители клещевого возвратного тифа . . . 363
Возбудитель лептоспироза . . . 364
Патогенные спириллы . . . 366
Риккетсии — В. С. Левашев . . . 366
Возбудитель эпидемического сыпного тифа и болезни Брилля — Цинссера . . . 367
Возбудитель эндемического (крысиного) сыпного тифа . . . 371
Возбудитель марсельской лихорадки . . . 373
Возбудитель клещевого сыпного тифа Северной Азии (североазиатского риккетсиоза) . . . 374
Возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза . . . 375
Возбудитель лихорадки цуцугамуши . . . 376
Возбудитель волынской, или пятидневной, лихорадки . . . 378
Возбудитель лихорадки Ку . . . 379
Возбудитель бартонеллеза . . . 381
Хламидии . . . 381
Возбудитель орнитоза . . . 382
Возбудитель трахомы . . . 384
Микоплазмы . . . 385
Возбудитель микоплазма-пневмонии . . . 386
Медицинская вирусология. — Л. Б. Борисов . . . 388
РНК-содержащие вирусы . . . 388
Семейство Picornaviridae (пикорнавирусов) . . . 388
Энтеровирусы . . . 389
Вирусы полиомиелита . . . 391
Вирусы Коксаки . . . 392
Вирусы ECHO . . . 393
Лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций . . . 393
Риновирусы . . . 393
Вирус ящура . . . 394
Семейство Togaviridae (тогавирусов) . . . 395
Флавивирусы . . . 395
Вирус клещевого энцефалита . . . 396
Вирус японского энцефалита . . . 397
Вирус омской геморрагической лихорадки (ОГЛ) . . . 397
Вирус желтой лихорадки . . . 398
Рубивирусы . . . 399
Семейство Bunyaviridae (Буньямвера) . . . 400
Семейство Arenaviridae (ареновирусов) . . . 401
Семейство Reoviridae (реовирусов) . . . 401
Реовирусы . . . 402
Орбивирусы . . . 402
Ротавирусы . . . 403
Семейство Ortomyxoviridae (ортомиксовирусов) . . . 403
Вирус гриппа . . . 409
Семейство Paramyxoviridae (парамиксовирусов) . . . 410
Вирусы парагриппа . . . 411
Вирусы болезни Ньюкастла . . . 411
Вирус паротита . . . 412
Вирус кори . . . 413
Респираторно-синцитиальный вирус (РВС) . . . 414
Семейство Coronaviridae (коронавирусов) . . . 414
Семейство Rhabdoviridae (рабдовирусов) . . . 417
ДНК-содержащие вирусы . . . 417
Семейство Adenoviridae (аденовирусов) . . . 418
Семейство Herpetoviridae (герпесвирусов) . . . 420
Вирусы простого герпеса . . .

Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая . . . 4
Вирус цитомегалии человека . . . 4
Вирус герпеса Эпштейн — Барра . . . 4
Семейство Poxviridae (поксвирусов) . . . 4
Вирус натуральной оспы . . . 4
Неклассифицированные вирусы . . . 4
Вирусы гепатита . . . 4
Онкогенные вирусы . . . 4
ДНК-содержащие вирусы . . . 4
Семейство Papovaviridae (паповавирусы) . . . 4
Онкогенные свойства прочих ДНК-содержащих вирусов . . . 4
РНК-содержащие вирусы . . . 4
Онкорнавирусы . . . 4
Вирусы — возбудители медленных инфекций . . . 4
Вирусы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) . . . 4
Вирусы висна и мэди . . . 4
Вирусы куру и болезни Крейтцфельда — Якоба . . . 4

Медицинская микология. — П. П. Елинов . . . 4
Биологические свойства грибов . . . 4
Систематика грибов . . . 4
Общая характеристика инфекционного процесса, вызванного патогенными грибами . . . 4
Возбудители системных, или глубоких, микозов . . . 4
Возбудитель кокцидиоидоза (кокцидиоидомикоза) . . . 4
Возбудитель гистоплазмоза . . . 4
Возбудитель криптококкоза . . . 4
Возбудитель североамериканского бластомикоза . . . 4
Возбудитель южноамериканского бластомикоза . . . 4
Специфическая профилактика и химиотерапия системных микозов . . . 4
Лабораторная диагностика системных микозов . . . 4
Возбудители подкожных (субкутанных) микозов . . . 4
Возбудитель споротрихоза . . . 4
Возбудители хромомикоза . . . 4
Возбудители мадуромикоза . . . 4
Возбудители эпидермомикозов (дерматомикозов) . . . 4
Возбудители поверхностных микозов, или кератомикозов . . . 4
Условно-патогенные грибы и вызываемые ими микозы . . . 4

Патогенные простейшие. — В. М. Сафьянова . . . 4
Общая характеристика . . . 4
Возбудитель амебиаза . . . 4
Возбудитель лямблиоза . . . 4
Возбудитель трихомоноза . . . 4
Возбудители лейшманиозов . . . 4
Возбудители трипаносомозов . . . 4
Возбудители малярии . . . 4
Возбудитель токсоплазмоза . . . 4
Возбудитель балантидиоза . . . 4
Микробиология и иммунология стоматологических заболеваний . . . 4

Предметный указатель . . . 4