Міністерство освіти та науки України

Національний технічний університет України «КПІ»

Факультет біотехнології та біотехніки

Кафедра промислової біотехнології

Курсова робота

з курсу «Загальна мікробіологія і вірусологія»

на тему «Бактеріальні екзо- та ендотоксини»

Керівник:

доц., к.б.н. Орябінська Л.Б.

Виконала:

студентка 2-го курсу,

ФБТ

групи БТ-21

Аронсон А.Ю.

КИЇВ - 2014

ЗМІСТ

ВСТУП

. Патогенність бактерій. Фактори патогенності та особливості їх генетичного контролю

.1 Інфекційний процес: визначення

.2 Патогенність та вірулентність

.3 Фактори патогенності (вірулентності)

.4 Особливості генетичного контролю синтезу факторів патогенності бактерій

. Бактеріальні токсини та їх токсигенність

.1 Екзотоксини, їх властивості та механізм дії

.2 Ендотоксини, їх властивості та механізм дії

. Екзотоксини патогенних для людини бактерій

.1 Ендотоксини та ендотоксинові агресія

.2 Роль макроорганізму в інфекційному процесі, що обумовлена дією мікробних токсинів

. Визначення вірулентності мікроорганізмів, смертельної дії екзотоксинів та ендотоксинів

Висновок

Список використаних джерел

# ВСТУП

Питання про природу інфекційних захворювань людини здавна цікавило багатьох дослідників. Завдяки відкриттям Л.Пастера, обґрунтуванню значення хвороботворних мікроорганізмів у виникненні різних хвороб, ідентифікації їх (тріада Генле-Коха) вдалося правильно підійти до розкриття суті цієї надзвичайно важливої проблеми.

Метою моєї курсової роботи є вивчення мікроорганізмів, які можуть спричинити захворювання людини, тварин і рослин, що дістали назву патогенних або хвороботворних, а також вивчення токсичності екзо- та ендотоксинів.

Патогенні види мікробів у процесі свого еволюційного розвитку пристосувалися до паразитичного типу живлення в тканинах і рідинах організму хазяїна. Інфікований організм відповідає на проникнення патогена відповідними реакціями, які виражаються у виявленні симптомів хвороби, а також у різних захисних пристосуваннях.

Крім патогенних, існують і так звані умовно патогенні мікроорганізми, які входять до нормальної мікрофлори тіла людини. Тому результати проникнення в організм патогенних мікробів залежать не тільки від реактивності макроорганізму, а й від складу нормальної мікрофлори, що може проявляти себе як антагоністично, так і синергічно.

Патогенні мікроорганізми характеризуються своєю специфічністю. Кожен представник різних видів патогенних мікробів може зумовити якусь певну хворобу з характерними тільки для неї ознаками. Специфічність інфекції є важливою ознакою; вона проявляється у вибірковості ураження тканин і органів, локалізації збудників, клінічній картині хвороби тощо. Патогенність визначається вірулентністю, агресивністю і токсиногенністю.

Вірулентність означає ступінь патогенності даної культури (штаму) мікроба. Якщо патогенність є сталою видовою ознакою мікроорганізму, то вірулентність є його індивідуальною властивістю, яка може змінюватися під впливом природних умов (світла, температури, висушування тощо). Механізм підвищення і зниження вірулентності докладно ще не з'ясовано. Однак слід зазначити, що штучне зниження вірулентності патогенних мікроорганізмів широко використовують при виготовленні вакцин.

Токсини. В основі патогенності переважної більшості мікробів - збудників інфекційних хвороб людського, тваринного і рослинного організмів - лежить їхня токсиногенність, тобто здатність утворювати токсини - різні за хімічним складом речовини, які можуть зумовлювати специфічні розлади і навіть смерть інфікованого організму. За характером утворення, токсини поділяють на екзотоксини й ендотоксини, які відрізняються між собою за хімічною структурою.

Останнім часом встановлено, що гени, які визначають синтез бактеріальних токсинів, переважно локалізовані в профагах або плазмідах. Наприклад, виявлено, що у бактерій Corynebacterium diphtheriae, Staphylococcus aureus та інших гени токсиногенності локалізуються в ДНК помірного фага, а в кишковій паличці - в плазмідах. У всіх цих випадках втрата бактерією профагів або плазмід робить її не здатною утворювати токсини. Токсиноутворення відновлюється з введенням у таку клітину профага чи плазміди.

Функціональне значення токсинів ще повністю не з'ясовано. Багато нетоксиногенних бактерій так само успішно ростуть і розмножуються в організмі хазяїна, як і токсиногенні. Отже, токсиноутворення не є обов'язковою видовою ознакою мікробів.

# 1. Патогенність бактерій. Фактори патогенності та особливості їх генетичного контролю

патогенність бактерія мікробний токсин

Термін «патогенність» означає можливість мікроорганізмів викликати захворювання. Він складається з двох грецьких слів: pathos - страждання, хвороба та genes - народження. Патогенними, тобто хвороботворними, являються далеко не усі бактерії. Тому закономірним являється питання, як вони виникли або чим визначається їх патогенність? Однозначної відповіді на нього дати неможливо, так як патогенність різних бактерій визначається їх особливими властивостями. Одним з пояснень виникнення походження патогенних бактерій служить допущення того факту, що їх появлення зв’язано з пристосуванням до паразитичного існування та придбанням у зв’язку з цим таких біологічних властивостей, які забезпечують їм можливість протистояти захисним механізмам макроорганізму. Як вже відмічалось, взаємодія між мікроорганізмами та макроорганізмом являє собою симбіоз, що проявляється у трьох формах: мутуалізму, коменсалізму та паразитизму. Дамо визначення цим трьом поняттям, щоб якісно розуміти взаємодію між мікро- та макроорганізмами [6].

Мутуалізм (від лат. Mutuus - взаємний) - це взаємовигідне співіснування. Такі відносини склалися між макроорганізмом та багатьма видами мікробів нормальної мікрофлори, які виконують захисну функцію в макроорганізмі: лактобактерії, лактобацили, ешерихії тощо.

Коменсалізм (від пізньолат. Commensalis - співтрапезник) - форма співіснування, за якої мікроорганізми живляться за рахунок макроорганізму, але не шкодять йому. Та якщо вони потрапляють з місця свого природного перебування в інші тканини або органи людини, то здатні спричинювати захворювання. Вони також здатні уражати макроорганізм з ослабленою імунною системою (епідермальний стафілокок тощо).

Паразитизм (від грец. Parasites - нахлібник, дармоїд) - це форма співіснування, коли мікроорганізми живляться за рахунок макроорганізмів і шкодять йому. Такі відносини складаються між макроорганізмом і патогенними мікроорганізмами [5].

Перехід від коменсалізму до паразитизму цілком логічний. Це положення підтверджує наявність у природі так названих мікробів-двійників. Наприклад, є мікобактерії, патогенні для людини та теплокровних тварин, патогенні для холоднокровних та рослин, та непатогенні мікобактерії (наприклад, Mycobacterium smegmatis - представник мікрофлори слизистої оболонки сечостатевих шляхів людини). Вірогідно припущення, що патогенні мікобактерії відокремилися у різні групи у результаті адаптації до паразитизму за рахунок відповідних організмів. Разом з тим збудники таких хвороб, як ботулізм та стовбняк, постійно існують у навколишньому середовищі: природним середовищам проживання для них служить ґрунт. Їх патогенність для людини та теплокровних тварин пов’язана з спосібністю виробляти найсильніші токсини. Однак не ясно, яку роль токсиноутворення грає у житті та екології цих бактерій [5].

Інший механізм перетворення непатогенних бактерій у патогенні пов’язан з отриманням першими додаткових генів від бактеріофагів або плазмід. Наприклад, дифтерію у людини викликають тільки патогенні Corynebacterium diphtheriae, а здібність синтезувати дифтерійний екзотоксин вони набувають у результаті лізигенної конверсії. Тобто, коли трансдуцуючий фаг у випадку інфікування реципієнтної клітини інтегрується у її хромосому і привносить у неї новий ген (новий признак), опосередковуючи не тільки лізигенізацію, але і лізигенну конверсію.

Таким чином, якщо при неспецифічній трансдукції фаг являється тільки пасивним переносником генетичного матеріалу, то при специфічній фаг включає цей матеріал у свій геном і передає його, лізигенізуя бактерії, реципієнту. Однак лізигенна конверсія може статися і у тому випадку, коли геном помірного фагу містить такі власні гени, які у клітині відсутні, але відповідають за синтез істотно важливих білків. Наприклад, спосібністю виробляти екзотоксин володіють тільки ті збудники дифтерії, в хромосому яких інтегрований помірний профаг, який несе оперон tox. Він відповідає за синтез дифтерійного токсину. Інакше говорячи, помірний фаг tox викликає лізигенну конверсію нетоксигенної дифтерійної палички у токсигенну [1, 4, 5].

Інакше говорячи, хвороботворність цих бактерій залежить від передачі їм генів токсигенності від особливих токсигенних коринефагів. Інтегруючись у хромосому непатогенних коринебактерій, такі аги привносять у них свої гени, які і перетворюють непатогенні коринебактерії у збудники дифтерії [6].

У свою чергу, багато варіантів диарегентних кишкових паличок виникли у результаті придбання ними плазмід, у складі яких присутні гени, які перетворюють непатогенну E. coli в у патогенну, здібну викликати різні форми ешерихіозів.

Нарешті, у природі існують різні види бактерій, здібних з поміччю сенсорно-регуляторних систем перебудовувати свій метаболізм у залежності від того, у яких умовах вони існують - у зовнішньому середовищі чи в організмі теплокровних тварин. Ці бактерії (легіонелли, іерсинії та інші) отримали назву сапронозних, тобто природною середою їх проживання являються ґрунт та рослинні організми. Однак, потрапляючи в організм людини або тварин, вони змінюють свій метаболізм у сторону, яка сприяє їх розмноженню і у цих умовах, тобто при більш високій температурі у живому організмі з його механізмами самозахисту.

Патогенність, або спосібність викликати захворювання, не являється абсолютною. Її обумовленість знаходить свій вираз у наступних фактах.

. Патогенність мікробів проявляється завжди по відношенню до певному виду (видам) тварин. Є бактерії, патогенні для людини, є патогенні тільки для тварин, але є патогенні і для людини, і для тварин (збудники чуми, бруцелеза, туляремії та інші).

. Непатогенний в одних умовах природних для макроорганізму, збудник може стати патогенним в інших, змінених умовах. Наприклад, у природних умовах кури не хворіють сибірскою язвою, але якщо температуру тіла штучно знизити, вони нею захворіють.

. Мікроорганізми, які являються непатогенними або умовно-патогенними для фізіологічно здорових організмів, можуть стати патогенними при ослабленні їх природної резистентності, особливо під впливом радіаційного опромінення [1].

Актуальною проблемою вчення про інфекцію на сучасному етапі розвитку мікробіології є вивчення клітинних і молекулярних механізмів патогенності мікробів, їх генетичного контролю, а також умов реалізації цих механізмів в організмі людини. Ті зміни, що спостерігаються в патогенезі й клінічному перебігу інфекційних хвороб, можна пояснити мінливістю мікроорганізмів, з одного боку, а з іншого - зміною стану неспецифічних факторів захисту макроорганізму та зміною здатності імунної системи реагувати на патоген [3].

## 1.1 Інфекційний процес: визначення

Усі відомі нам захворювання поділяються на дві групи: заразні та незаразні. Заразні захворювання викликаються мікроорганізмами. Мікроби, як відомо, є убіквітарними, всюдисущими істотами. Вони присутні в ґрунті, літосфері, гідросфері й атмосфері. Тваринний і рослинний світ скрізь зустрічається з мікроорганізмами і вступає з ними в різні форми взаємодії. Однією з таких форм є інфекція, і слід зазначити, що інфекційній патології належить значне місце у загальній патології людини.

Інфекція (лат. Inficire - забруднює, inficio - вставляю, вношу іззовні, заражаю). Припущення про заразне начало (інфекти) та імунітет відоме здавна. У той же час виділити та ідентифікувати збудник як живий організм і викликати експериментальну інфекцію вдалося вперше тільки Луї Пастеру та Роберту Коху. Із часів Л. Пастера, Р. Коха у медицині починається етіологічна направленість. Ці вчені довели, що в основі заразних хвороб лежить життєдіяльність патогенних мікроорганізмів. Л. Пастером, Р.Кохом була доведена специфічність інфекту в інфекційній патології людини. Відомо, що специфічний мікроорганізм може викликати тільки ту чи іншу хворобу [4].

Уперше Ф. Я. Генле, а потім Р. Кохом була сформульована тріада, якою потрібно керуватися для визначення мікроорганізмів, збудників даної хвороби. Роберт Кох на прикладі туберкульозної інфекції обґрунтував положення тріади. Специфічність збудника (інфекту) може бути доведена тільки в тому разі, якщо:

) Мікроорганізм-збудник виявляється при всіх формах даного захворювання;

) Мікроорганізм-збудник виділений з організму хворого у чистій культурі;

) Чиста культура виділеного збудника в експерименті викликає специфічне захворювання.

До тріади Генле - Коха пізніше була добавлена четверта вимога:

) Визначення виду мікроба за допомогою специфічних імунологічних та інших реакцій: аглютинації, преципітації, бактеріолізу, реакції зв’язування комплементу, імуноферментного, імунолюмінесцентного та радіоімунного аналізів, ПЛР.

Потрібно зазначити, що не завжди можливо виділити у чистій культурі та викликати експериментальну інфекцію, а тому імунологічний метод є найбільш імовірним та інформативним.

Сучасне вчення про інфекційну патологію починається з праць засновників мікробіології Л. Пастера та Р. Коха, які першими виділили чисті культури збудників інфекційних хвороб у людей і довели їх етіологічну роль.

Як показали роботи І. І. Мечникова, який обґрунтував роль фагоцитів у запаленні та імунітеті; Ру, Берінга, які відкрили антитоксин і отримали для специфічної профілактики та лікування антитоксичні сироватки,; Рамона, який отримав анатоксини, важлива роль в інфекції (інфекційному процесі), інфекційній хворобі належить також макроорганізму.

На мікроорганізм і макроорганізм впливають фізичні, хімічні та біологічні фактори довкілля, а макроорганізм - ще й соціальні фактори.

Тому інфекція (інфекційний процес) - це процес, що історично склався, біологічний динамічний процес взаємодії чутливого макроорганізму з патогенним (заразним) мікроорганізмом у певних умовах навколишнього, а для людини - і соціального середовища, що спрямований на підтримку постійності внутрішнього середовища макроорганізму (гомеостазу) [4].

Крайнім проявом інфекції (інфекційного процесу) є інфекційне захворювання. Вона проявляється характерними клінічними ознаками (симптомами), а також біохімічними, імуннологічними, гістологічними та іншими змінами.

Аналогічні процеси, спричинені в макроорганізмі найпростішими, називаються інвазіями.

Інфекційні хвороби мають певні особливості:

) Наявність інфекційного агента (живого збудника);

) Контагіозність (заразність), схильність до масового поширення;

) Циклічність перебігу;

) Наявність імунної відповіді.

У наш час уявлення про інфекційний агент значно розширилося. Встановлено, що поряд з інфекціями, які спричинюються живими клітинними збудниками, існують інфекції, зумовлені неклітинними агентами (вірусами та пріонами), що в багатьох збудників здатність спричинювати захворювання контролюється генами, розміщеними в хромосомі мікроорганізмів, а також генами, перенесеними плазмідами. Відкрито явище вірогенії (інтеграції) генома вірусу в геном клітини-хазяїна. Доведено існування інфекцій, які розвиваються на молекулярному рівні і здатні передаватися в спадок від батьків до потомків (деякі вірусні інфекції).

Протягом тисячоліть інфекційні хвороби були справжнім лихом для людства. Кількість померлих унаслідок епідемій не піддається обліку. Навіть на сучасному етапі розвитку цивілізації інфекційні хвороби, за визначенням ВООЗ, є глобальною загрозою людству. 352млн. мешканців на Землі, які померли в 1995 році, 17 млн. померло від інфекційних хвороб. Найбільше людей померло від інфекцій дихальних шляхів - 4,1 млн., гострих кишкових захворювань - 3,1 млн., туберкульозу - 3,1 млн., малярії - 2,1 млн., гепатиту В - 1,1 млн., кору - 1 млн., СНІДу - понад 1 млн.. Щодня від інфекційних хвороб гине близько 50000 людей [2].

Упродовж останніх 20-ти років було описано понад 30-ти раніше невідомих інфекційних хвороб.

Інфекційні хвороби відомі з глибокої давнини. Давньогрецький лікар Гіппократ (V-IV ст. до н.е.) висловлював думку про живу природу збудників (контагії) інфекційних захворювань, які передаються від хворої людини здоровій. Авіценна (XI ст. до н.е.) у «Каноні медицини» також писав про те, що причиною чуми, віспи та інших хвороб є невидимі простим оком найдрібніші живі істоти, які передаються через воду та повітря. Але наукове пояснення причин інфекційних захворювань стало можливим тільки після того (як згадувалось вище), як Луї Пастер, Роберт Кох, І.І. Мечников, Д.Й. Івановський та інші дослідники довели, що збудниками інфекційних захворювань є мікроорганізми. З цього часу почалося вивчення основних біологічних однак мікроорганізмів, а також відкриття методів виділення їх у чистій культурі та ідентифікації [2].

## 1.2 Патогенність та вірулентність

Людина контактує з величезним світом мікроорганізмів, але спричинити інфекційне захворювання здатна невелика їх частина - приблизно 1/30000. Для виникнення та прояву інфекційного процесу необхідно, щоб хвороботворний мікроб у тій чи іншій дозі проник у сприйнятливий для нього макроорганізм та призвів до певної руйнівної (патогенної) дії.

Для збудників інфекційних хвороб характерні такі властивості: патогенність, вірулентність, специфічність, органотропність. Розрізняють мікроби патогенні, непатогенні й умовно-патогенні [5].

Патогенність - це можливість викликати захворювання - видові властивості бактерій, притаманне виду у цілому, але вона може проявлятися у різній степені у різних представників даного виду. Тому для оцінки степені патогенності використовують термін вірулентність. Непатогенні - сапрофіти (від грец. Sapros - гнилий, phyton - рослина). Умовно-патогенні - збудники опортуністичних інфекцій.

Патогенність та вірулентність (від лат.virulentus - ядовитий) означають одне і теж - здібність викликати захворювання, але під вірулентністю розуміють кількісну оцінку, тобто міру, степінь патогенності. Вірулентність може бути посилена (підвищена) і ослаблена (понижена). Це досягається різними способами впливу на відповідного збудника. Але так як усі признаки патогенності контролюються генами, то фактично отримання авірулентних або високовірулентних штамів збудників зводиться до селекції таких варіантів, які завжди знаходяться у кожній популяції, тобто до створенню сприятливих для їх відбору умов. Патогенність є видовою ознакою мікроорганізму, яка склалася і закріпилася в процесі еволюції. Патогенність не є абсолютною і постійною і має різний ступінь проявлення, який різко змінюється в межах одного і того ж виду.

Коли йдеться про більшу чи меншу здатність мікроба до патогенної дії, його індивідуальні якості, то мають на увазі вірулентність (як вже згадувалось вище). Вірулентність, на відміну від патогенності, не є видовою ознакою. Ця якість притаманна конкретному штаму мікроорганізму і характеризує його з індивідуальної сторони.

Вірулентність мікроба визначається його дозою, яка призводить макроорганізм до смерті. Та мінімальна кількість мікробів або його токсинів, яка викликає інфекцію і смерть чутливих тварин стандартної ваги і певної природи, є мірою вірулентності. Цю кількість мікроорганізмів називають мінімальною смертною дозою (DLM - Dosis letalis minima). Мікроби з високою вірулентністю можуть викликати захворювання і смерть у дуже мізерних дозах. Однак про це детальніше буде описано у останньому розділі.

Достатньо ввести парентерально в організм морської свинки 1 туберкульозну паличку, щоб тварина захворіла і вмерла. Парентеральне потрапляння 1 клітини збудника сибірки може викликати у миші смертельне захворювання [4, 5].

Вірулентність не є постійною властивістю даного штаму мікроба. У природних і лабораторних умовах вірулентність може підвищуватись або зменшуватись (як вже згадувалось вище). Аронсон шляхом пасажів скарлатинозного стрептокока через організм білих мишей добився різкого збільшення вірулентності стрептокока для цих тварин. Вірулентність збільшилась так, що 1 мікробна клітина викликала смертельну септицемію, але при цьому стрептокок став уражувати тільки мишей, а для людини втратив вірулентність. Вірулентність мікробів може знизитися в процесі інфекції. Впливаючи на мікроорганізми фізичними, хімічними та біохімічними факторами, також можна знизити вірулентність. Так, знизити вірулентність можна при дії на бактерії прямого сонячного світла, а також при їх висушуванні.

Кальметт і Герен протягом 13 років вирощували туберкульозні бактерії бичачого типу на гліцериново-картопляному середовищі, добавляючи бичачу жовч, і знизили вірулентність Mucobacterium tuberculosis bovis, одержавши вакцину проти туберкульозу.

Л. Пастер отримав вакцину проти сибірської язви шляхом вирощування її збудників при високій температурі (42 -43 С), яка сприяла втраті плазмід (плазміди), які визначали патогенність цього збудника.

Значних змін вірулентності бактерій можна досягти при пасажі мікробів через малосприйнятливий організм. Пастер перевивав збудника вуличного сказу способом внутрішньо мозкового зараження кроликів, підвищивши його вірулентність для цих тварин, одночасно різко понизивши її для людей, і одержав вакцину проти сказу.

Патогенність і вірулентність мікробів генетично детерміновані. Патогенність бактерій контролюється генами хромосоми, а також принесеними до неї мобільними генетичними елементами. Такими генетичними структурами є плазміни, транспозони, помірні фаги, гени «островів патогенності» (англ. Pathogenicity islands). Останні є острівцями ДНК, які знайшли тільки у патогенних бактерій. Детермінанти «острівців» передаються з одного штаму на другий в межах одного виду за допомогою трансформації, трансдукції і кон’югації. Ці «острівці» патогенності несуть гени адгезинів, інвазинів, ферментів агресії, токсинів тощо [3].

Генетичний механізм токсиноутворення, наприклад, полягає в тому, що у дифтерійних коринебактерій, золотистого стафілокока детермінанти токсигенності (tox - гени) локалізовані у ДНК помірного фага; у кишкової палички - в Ent- та Hly - плазмідах, у клостридій - збудників ранової анаеробної інфекції - пов’язані з генами, локалізованими в ДНК помірного фага, а також генами, які відповідають за спороутворення.

Фактори патогенності, щоб досягти кінцевої мішені, проходять через цитоплазматичну мембрану і клітинну стінку мікроорганізмів. При цьому велике значення має одно етапний транспорт ефекторних молекул патогенності із цитоплазми бактерій у цитозоль клітини макроорганізму, де вони призводять до змін цитоплазматичних білків. Доведене збирання на поверхні бактеріальної клітини субмолекулярних структур, які беруть участь у транспорті факторів патогенності в клітину макроорганізму.

Бактерії на йонному, субмолекулярному і молекулярному рівні виробляють хімічні та фізичні речовини, сигнали, за допомогою яких вони спілкуються. Велике значення має комунікація між мікроорганізмами, бо за допомогою цих сигналів мікроби спілкуються, «розмовляють». Має значення кількість мікробів, так званий «кворум сенсинг» (поріг чутливості). Вони зможуть накопичити і проявити свої патогенні та вірулентні властивості за умови, що кількість бактерій буде великою, і вони будуть здатні впоратися з резистентністю та факторами імунітету макроорганізму. Якщо кількість і якість факторів патогенності й вірулентності у бактерій мала, то вони не проявлять свої патогенні властивості і будуть, відповідно, чекати сприятливих умов для прояву їх прояву. Бактерії in vitro і особливо в макроорганізмі утворюють біологічні плівки, що дозволяє їм перебувати у «сховищі» і бути недоступними для дії на них клітинних і гуморальних факторів імунітету. Відомі хімічні речовини та фізичні впливи, які нейтралізують хімічні та фізичні сигнали бактерій, що є у біоплівках. Це дозволяє більш ефективно і надійно лікувати пацієнтів з інфекційними і нозокоміальними захворюваннями, і особливо це стосується хвороб, викликаних резистентними до хіміопрепаратів та антибіотиків штамами бактерій [5].

Характерними властивостями патогенних мікроорганізмів являються специфічність (здатність викликати певну інфекційну хворобу після проникнення у організм) та органотропність (здатність переважно вражати певні органи або тканини).

Специфічність - це здатність кожного виду мікроорганізмів спричинювати певне захворювання: холерний вібріон - холеру, шигели - дизентерію. Але специфічність мікробів відносна. Стафілококи, стрептококи здатні спричинювати понад 120 різних захворювань, а до пневмонії можуть призвести пневмококи, стафілококи, ксебсієли тощо.

Органотропність - здатність патогенних мікроорганізмів вибірково уражати певні тканини (гонокок уражає епітелій статевих органів, шигели - ентероцити). Це пояснюється такими факторами:

) Наявністю рецепторів на мембранах клітин макроорганізму (клітин - мішеней), до яких прикріплюються мікроорганізми, колонізуючи (заселяючи) їх;

) Метаболізмом патогену в певних тканинах, де є найкращі умови для його життєдіяльності;

) Відсутністю протимікробних речовин у цих тканинах.

До критеріїв, визначальним вірулентність мікроорганізмів, відносять інфекційність, здатність до колонізації, інвазивність, токсигенність і здатність до тривалого персистированню. З відомим допущенням настільки значний набір факторів, що визначають вірулентність, можна розцінювати як «відповідь» інфекційного агента на різноманіття захисних механізмів організму хазяїна.

Інфекційність - це здатність заражувати. Вона зумовлена факторами адгезії та колонізації. Адгезія та колонізація - пускові механізми розвитку інфекційної хвороби. Мікроби та їхні токсини реалізують патогенні та токсичні властивості тільки тоді, коли зв’язуються з відповідними рецепторами клітини - мішені.

Інвазивність - (від лат. Invasio - нападати) - здатність долати захисні сили макроорганізму, розмножуватися й проникати крізь слизові та сполучнотканинні бар’єри в глибину тканини макроорганізму.

Здатність патогенних мікробів проникати всередину епітеліальних клітин, лейкоцитів, лімфоцитів називається пенетрацєю (від лат. Penetro - проникати). При цьому клітини руйнуються, цілісність тканини порушується.

Інвазія й пенетраця пов’язані зі здатністю патогенних мікроорганізмів продукувати ферменти агресії.

Токсигенність- здатність утворювати екзотоксини; токсичність зумовлена наявністю ендотоксину.

Інфекційність, інвазивність, токсигенність (токсичність) не пов’язані між собою і по-різному проявляються в різних патогенів. У збудників дифтерії, правця, ботулізму більш виражені токсигенні властивості, а в збудника чуми - інвазивні, які пригнічують захисні сили макроорганізму, що сприяє проникненню збудника в клітину, швидкому розмноженню й поширенню в організмі. Певна кількість патогенних мікроорганізмів, що може спричинити інфекційне захворювання, називається інфікуючою дозою (ID). У дослідах на добровольцях доведено, що інфікуючи доза сальмонел черевного тифу становить 10(5) степені клітин збудника, холерного вібріона (10(6)-10(11)), шигел дизентерії - 10-100, туляремії -1 клітина збудника [5].

Вірулентність зумовлена певними факторами - факторами вірулентності (патогенності).

Здатність до колонізації - властивість заселяти вогнища первинного інфікування.

Здатність до персистирування - властивість довго циркулювати або зберігатися в певному осередку, що обумовлено здатністю довгий час протидіяти впливу захисних факторів макроорганізму.

Всі вищеназвані фактори і параметри патогенності і вірулентності повалені фенотиповим і генотиповим змінам. Причини таких змін - ефекти різних фізичних і хімічних факторів. У першу чергу патогенні властивості бактерій знаходяться під контролем хромосомних і плазмідних генів. Здатність до утворення екзотоксинів детермінують позахромосомні tox - гени конвертуючих бактеріофагів і плазмід (наприклад, синтез дифтерійного гістотоксина, ботулінічного нейротоксина та ін.) Утворення ендотоксинів кодують хромосомні гени [6].

## 1.3 Фактори патогенності (вірулентності)

У цьому розділі будуть детальніше представлені основні фактори патогенності та вірулентності (які вже згадувались вище), та стійкість мікроорганізму до дії клітинних і гуморальних механізмів захисту макроорганізму.

Пусковим механізмом інфекційного процесу є адгезія (від лат. Adhaesio - прилипання, злипання), тобто здатність мікроорганізмів закріплюватися на поверхні клітин макроорганізму. Адгезія - явище специфічне і проявляється здатністю мікробів прикріплюватись на мембранах епітеліальних клітин певних органів і систем макроорганізму (травного тракту, дихальної, сечостатевої, нервової систем). Адгезія зумовлена взаємодією комплементарних структур з боку мікроорганізмів, які іменуються адгезинами, або лігандами, і клітин макроорганізму - рецепторів.

Адгезини, або фактори колонізації, у різних мікроорганізмів неоднакові: ворсинки (фімбрії або пілі), спеціалізовані білки, ліпополісахариди (ЛПС)Ю тейхоєві кислоти, капсульні полісахариди і поліпептиди.

Під агресивністю розуміють здатність мікробів жити, розмножуватися, розповсюджуватися в організмі і протистояти факторам резистентності макроорганізму [4].

Одним з проявів агресивних властивостей мікробів є інвазивність - здатність мікроорганізмів проникати і розповсюджуватись у макроорганізмі. Вона зумовлена дією ферментів інвазії або ферментів патогенності.

До них відносяться:

) Гіалуронідаза, яка розщеплює гіалуронову кислоту - основну речовину сполучної тканини;

) Нейрамінідаза, яка розщеплює сіалову кислоту, що є складовою частинкою поверхневих рецепторів, і взаємодіє з ліпідами і токсинами. Ферментація муциназного прошарку слизових оболонок епітелію робить його доступним для колонізації мікробами з подальшим проникненням мікробів у клітини господаря, сприяє їх розповсюдженню по міжклітинних прошарках;

) Фібринолізин - розчиняє згустки фібрину, які утворюються в тканинах при пораненнях та запаленні, і є перепоною для розповсюдження мікроорганізмів по макроорганізму;

) Плазмокоагуалза - призводить до створення у запальному вогнищі навколо бактерій капсули і є перепоною до дії комплементу й фагоцитозу (стафілококи та ін..);

) Колагеназа - ферментує колаген м’язових волокон, порушує їх структуру і сприяє розповсюдженню мікроорганізмів по макроорганізму (збудники анаеробних інфекцій);

) Лецитиназа - розщеплює лецитин, який входить до клітинних мембран м’язових волокон;

) Дезоксирибонуклеаза - де полімеризує ДНК в середовищі при смерті клітин, що призводить до зниження в’язкості мікрооточення і позитивно впливає на розвиток мікроорганізмів у тканинах макроорганізму;

) Лейкоцидини руйнують поліморфноядерні лейкоцити і зменшують роль фагоцитів у запаленні та імунітеті (стафілококи і стрептококи);

) Бактерії пневмонії, озени, риносклероми, протей, збудник чуми і багато інших продукують фермент уреазу, який гідролізує аміди кислот з утворенням аміаку й вуглекислоти.

Токсичні властивості мають багато амінокислотних декарбоксилаз, які утворюються бактеріями й анаеробними бацилами у кишковому тракті макроорганізму, що веде до створення токсичних біогенних амінів [6].

Особлива роль у захисті мікроорганізмів від дії різних факторів організму господаря належить капсулам, мікрокапсулам, слизовим чохлам.

Деякі патогенні бактерії (Str. Pneumoniae, Cl. Perfringens, B. anthracis, Y. pestis та інше) утворюють капсули в організмі людини і тварин. Клебсієли пневмонії, озени, риносклероми продукують капсули в організмі господаря, а також на поживних середовищах.

Утворення капсул забезпечує стійкість бактерій і бацил проти фагоцитозу і антитіл, підвищує їх інвазивність. Капсули бацил сибірки не зазнають фагоцитозу, тоді як безкапсульні легко фагоцитуються. Висока вірулентність капсульних мікроорганізмів пов’язана з токсичними речовинами, що є у капсулі. Зв хімічним складом капсульна речовина у одних видів мікроорганізмів складається з протеїнів (B. Anthracis), у інших - із складних полісахаридів (Str. pneumoniae). Капсули захищають мікроби від дії лізосомальних ферментів і перекисних радикалів фагоцитуючих клітин.

Мікроорганізми можуть пригнічувати фагоцитарну активність, інтенсивність і завершеність фагоцитозу. У грам позитивних бактерій і бацил присутні соматичні полісахариди, з якими пов’язані агресивні властивості, вони діють швидко і називаються полізидами. Ці та інші речовини гальмують активність фагоцитів і одержали, за пропозиціями різних вчених, назви: апресинів (Байль), віру лінів (Розенау), антифагінів (Чистович).

Антифагоцитарні речовини перешкоджають злиттю фагосоми з лізосомою і утворенню фаголізосоми, а тому ферменти не в змозі перетравити мікробів, що веде до незавершеного фагоцитозу.

Одним із провідних факторів патогенності й вірулентності мікробів є їх здатність продукувати токсичні речовини. Уперше токсин (від грец. Toxikon - отрута) збудника дифтерії одержали Е. Ру і А. Йєрсен (1888) і показали його здатність викликати клінічну картину дифтерії у морських свинок [2].

До екзотоксинів віднесені токсини, які продукують збудники ботулізму, правця, дифтерії, анаеробної інфекції, чуми, сибірки, холери, коклюшу, деякі види шигел, холерний та парагемолітичний вібріони, стафілококи, стрептококи, синьо гнійна паличка. Екзотоксини як білки можуть декретуватися бактеріальними клітинами у навколишнє середовище, а також бути зв’язаними з клітиною і виділятися в процесі її аутолізу. Вони, я к правило, є ферментами, що у малих дозах вбивають клітини макроорганізму, і ця некротизована тканина захищає бактерії від дії захисних реакцій макроорганізму. Екзотоксинам притаманна специфічність дії на органи макроорганізму. Так, наприклад, дифтерійний екзотоксин уражує наднирники, м’язи серця, нервову систему; найтоксичніший ботулінічний - впливає на рухові клітини ядер черепно-мозкових нервів; правцевий - подразнює рухові клітини передніх рогів спинного мозку і рухові клітини ядер довгастого мозку.

Екзотоксини проявляють високу імуногенність, у відповідь на їх введення макроорганізм утворює специфічні нейтралізуючі антитіла - антитоксини. Це дозволило Берінгу одержати лікувальну протидифтерійну сироватку (1892р.), за що йому бцло присуджено Нобелівську премію [6].

Антитоксичні сироватки для пасивної специфічної профілактики і лікування: протиправцеві, антигангренозні, протиботуліністичні, а для лікування - протидифтерійна сироватка.

Зважаючи на термохемолабільність екзотоксинів, Рамон (1929р.) одержав дифтерійний анатоксин шляхом впливу на нього 0,3 - 0,4 % формаліну при температурі 37 С протягом 3 - 4 тижнів для специфічної активної профілактики екзотоксичних інфекцій.

Синтез екзотоксинів кодується генами хромосоми і плазмід. Ці tox-гени відповідальні за токсигенність бактерій (C. Diphtheriae, S. Aureus та інші). За ступенем зв’язку з бактеріальною клітиною екзотоксини поділяють на три класи:

) Клас А - екзотоксини, що декретуються у навколишнє середовище: альфа-, бета-, дельта-, гамма- гемолізини, S.aureus; альфа-, бета- гемолізини; альфа-, епселон- токсини Cl.perfringens; гістотоксин, дерматонекротоксин C.diphtheriae; набряковий і летальний токсини B.Anthracis; холероген V.cholerae та інші.

) Клас В - екзотоксини, які частково зв’язані, а частково секретуються бактеріальною клітиною: нейротоксин Cl.botulinum; альфа-токсин Cl.novyi; тетаноспазмін Cl.tetani та ін..

) Клас С - екзотоксини, що зв’язані з бактеріальною клітиною: А і В токсини Y.pesris; ентеротоксин S.dysenteriae; ентеротоксин S.aureus та інші.

Езотоксини дифтерійний, правцевий та анаеробної ранової інфекції інактивуються ферментами, і тому вони не шкідливі при пероральному їх введені; токсини Cl.perfringens, Cl.botulinum, S.aureus не руйнуються в шлунково-кишковому тракті і спричиняють отруєння організму людини при пероральному введені.

Класифікація екзотоксинів основана на їх дії на лігандні та ефекторні структури: гемо лізини руйнують еритроцити (S.aureus, Cl.perfringens, Cl.novyi, Cl.septicum, S.pyogenes, Cl.tetani); лейкоцидини руйнують лейкоцити; нейротоксини уражують клітини нервової системи (Cl.tetani, Cl.botulinum); ентеротоксини уражують епітелій тонкої кишки (V.cholerae, Shigella); дермонейротоксини викликають некроз шкірних покривів (Cl.perfringens, Cl.novyi, B.pertussis, C.diphtheriae, S.aureus); летальний екзотоксин може викликати смерть людини (ботулотоксин-Cl.botulinum, альфа-токсину-Cl.perfringens, Cl.novyi, S.aureus, Cl.tetani, C.diphtheriae, S.pyogenes, V.сholerae).

За механізмом дії на клітинні структури екзотоксини поділяють: функціональні блокатори - холероген (V.сholerae), ексфоліатин (S.aureus), цитотоксини - ентеротоксини (V.сholerae, P.aeruginosa, S.aureus, Shigella), мембранні токсини (S.aureus, Cl.perfringens, Cl.novyi, Cl.septicum, S.pyogenes).

Хвороби, при яких бактерії і клостридії, що знаходяться у вхідних воротах інфекції, виділяють у кров екзотоксини, називаються токсинемічними інфекціями (збудники дифтерії, ботулізму, правця, анаеробних ранових інфекцій) [6].

Найбільш ефективними препаратами для специфічного лікування екзотоксичних токсинемічних інфекцій є не хіміотерапевтичні препарати й антибіотики, а своєчасне застосування антитоксичних сироваток, які нейтралізують екзотоксини. Слід зазначити, що інколи для лікування проводять сумісне введення анатоксинів і сироваток (активно-пасивна терапія). Для знищення бактерій, продуцентів екзотоксинів, одночасно необхідно застосовувати антибіотичні препарати.

Фактором патогенності і вірулентності бактерій є також токсичні речовини - ендотоксини, які виробляють в основному грамнегативні бактерії і виділяють їх у навколишнє середовище після смерті і руйнування мікробної клітини.

Ендотоксини - це органічні сполуки, представлені ліпополісахаридом (далі - ЛПС) клітинної стінки - глюцидоліпідопротеїновим комплексом. Токсичність комплексу пов’язана з ліпідною часткою ЛПС, яка у бактеріальній клітині контролюється генами хромосоми. Ендотоксини викликають захворювання у великих дозах, інкубація триває від кількох діб до місяців, специфічність виражена слабко, уражують ендотоксини, як правило, різні органи і системи людини.

Вони витримують кип’ятіння, інколи до 30 хвилин, під впливом формаліну майже не знешкоджується, мають пірогену та ад’ювантну дію, викликають лейкопенію, яка з часом переходить у лейкоцитоз, підвищують неспецифічний імунітет і гормональну активність.

За прояви біологічної дії на організм людини відповідальні всі детермінантні молекули ендотоксину. Біологічна активність схожа з дією медіаторів запалення; ендотоксинемія супроводжується лихоманкою, причиню якої є вихід ендогенних пірогенів із полінуклеарних і мононуклеарних лейкоцитів.

Ендотоксини порушують обмін речовин внаслідок пригнічення окислювального циклу трикарбонових кислот. Місцеві і загальні прояви ендотоксин - інтоксикації супроводжуються змінами клітин крові, складу білків, ферментів, розладом функції нервової системи, органів дихання, кровообігу, підвищенням температури.

При потраплянні великої кількості ендотоксину у кровоток можливе виникнення ендотоксичного шоку, який нерідко закінчується смертю хворого.

Це найчастіше спостерігається при лікуванні людей з бактеріальними захворюваннями антибіотиками у максимальних дозах, які виявляють бактерицидну дію одночасно на велику кількість мікробів, що призводить до смерті мікроорганізмів, виділення і накопичення великої кількості ендотоксину [6].

## 1.4 Особливості генетичного контролю синтезу факторів патогенності бактерій

У бактерій виявлені три типи генів, які здійснюють контроль синтезу факторів патогенності: гени власні хромосоми; гени, привнесені плазмідами; гени, привнесені помірними конвертуючи фагами. Наприклад, синтез холерогену у Vibrio Cholerae здійснюється генами Tox - оперона власної хромосоми. Синтез екзотоксинів та факторів адгезії у ентеротоксигенних штамів Escherichia Coli здійснюється генами, привнесеними Ent - плазміди. Синтез ексфоліативного токсину типу А у стафілококів контролюється хромосомним геном, а типу В - плазмідним геном; синтез екзотоксину у Corynebacterium diphtheria - привнесеними Tox - генами коринефага [2, 5].

Наявність у світі мікробів додаткових джерел генів патогенності, носіями яких виявилися віруси і плазміди, безсумнівно стало одним з факторів виникнення патогенних для людини і тварин бактерій.

Всі вищеназвані нами в розділі 1.3 Фактори патогенності (вірулентності) чинники і параметри патогенності і вірулентності схильні до фенотипових і генотипових змін. Причини таких змін - ефекти різних фізичних і хімічних факторів. У першу чергу патогенні властивості бактерій знаходяться під контролем хромосомних і плазмідних генів. Здатність до утворення екзотоксинів детермінують позахромосомні tox - гени конвертуючих бактеріофагів і плазмід (наприклад, синтез дифтерійного гістотоксина, ботулімного нейротоксину та ін.) Утворення ендотоксинів кодують хромосомні гени [2, 5].

Генотипове зниження вірулентності можливо при мутаціях, рекомбінаціях, втраті позахромосоних спадкових факторів (плазмід, транспозон, вставних (IS - ) послідовностей).

Фенотипове зниження вірулентності можливо при попаданні збудника в несприятливі умови. In vitro воно виникає в результаті несприятливого режиму культивування та складу живильного середовища, а вплив селективних несприятливих факторів або обробки популяції гомологічною антисироваткою. In vivo зниження вірулентності виникає внаслідок селекції маловірулентних штамів в гетерогенній популяції збудника під дією захисних факторів, антимікробних препаратів та ін.. Популяція, що вижила набуває стійкість до цих впливів, але « платить » своїми патогенними властивостями (наприклад, за рахунок втрати плазмідних або хромосомних генів патогенності)

З часів Пастера штучне зниження вірулентності - аттенуація [ від лат. attenuo, послаблювати ] - покладено в основу виробництва ряду вакцин. Таким чином патогенність - якісна ознака хвороботворного мікроба, а вірулентність кількісний прояв патогенності.

Як вже зазначалося, вірулентність обумовлена різними факторами, які проявляються в адгезії, колонізації, пенетрації, інвазії і придушенні неспецифічного та імунного захисту організму хазяїна.

Всі згадані ознаки знаходяться під контролем хромосомних і плазмідних генів (плазміди). Так, утворення пілей загального типу, що беруть участь в адгезії, контролюється хромосомними генами. У той же час адгезія, колонізація і деякі антигени у ешерихій контролюються плазмідами CFA/I, CFA/II, CFA/III [3].

Утворення біологічно-активних речовин, що беруть участь в пенетрації, також контролюється плазмідами (наприклад, у шигел Зонне і інших бактерій), а ферментів гіалуронідази і нейрамінідази, що беруть участь в інвазії, - хромосомними генами. Синтез антифагоцитарних і антикомлементарних речовин, наприклад протеїну А золотистого стафілокока, М - протеїну піогенного стрептокока, капсульного полісахариду пневмокока, контролюють головним чином хромосомні гени. У R-плазмідних бактерій містяться транспозони, які контролюють не тільки множинну стійкість до різних антибіотиків, але і їх токсичність. Трансміссивність плазмід призводить до поширення згаданих ознак серед бактеріальних клітин власної та сусідніх популяцій. Генетичний контроль токсиноутворення здійснюється хромосомними генами або різноманітними плазмідами: F, R, Col та ін.., містять tox - транспозони, а також конвертується бактеріофагами.

Хромосомні tox - гени контролюють утворення холерогена, ексфоліотина золотистого стафілокока, ентеротоксину Clostridium perfringens та ін.. У складі хромосоми лізогенних культур, несучих профаг, виявлені tox - гени, які контролюють утворення дифтерійного гістотоксина, скарлатинозного еритрогенного токсину, ботулінічного нейротоксину.

У деяких плазмідах, що знаходяться в автономному, незалежному від хромосоми стані, містяться tox - гени, відповідальні за утворення термолабільного ентеротоксину кишкової палички та інших токсинів. Багато tox - плазмід контролюють утворення не самих токсинів, а протоксин, що вимагає для своєї активації додаткового компонента. Цим активуючим компонентом є протеази, утворення яких знаходиться під контролем хромосомних генів. Протеази беруть участь в активації багатьох протоксин, наприклад дифтерійного гістотоксина, ботулінічного нейротоксина та ін.. Таким чином здійснюється спільний контроль плазмідними і хромосомними генами за утворенням функціонально-активних токсинів.

Вірулентність і токсиноутворення - неодмінні атрибути патогенності - можна розглядати як прояв селективних переваг бактеріальних клітин в організмі господаря. Плазміди, щоб забезпечити поширення відповідних ознак серед клітин бактеріальної популяції, сприяють її виживаності in vivo. Це свідчить про те, що генетична інформація, що міститься в плазмідах і транспозонах, важлива для клітин популяції тільки в даних конкретних умовах її існування. Зміни цих умов, наприклад, при попаданні бактерій з організму хворого в навколишнє середовище або нечутливий організм, позбавляє їх даних переваг, що може відбитися на виживанні популяції в цілому в нових умовах існування [2, 5].

Мінливість вірулентності, також як будь-якої іншої ознаки, може носити фенотиповий і генотиповий характер (як уже згадувалося вище).

У першому випадку ослаблення вірулентності є нестійким явищем, яке може бути пов'язане in vitro з несприятливими умовами культивування бактерій або складом поживних середовищ.

Ослаблення вірулентності відбувається при обробці бактеріальної популяції гомологічною імунною сироваткою. Однак в умовах організму механізм дії може бути пов'язаний не зі зміною вірулентності бактері, а з селекцією стійких маловірулентних клітин, існуючих в гетерогенній бактеріальній популяції. При подальшому культивуванні відновлення вірулентності отриманої бактеріальної культури може не відбутися, якщо всі вірулентні особини були нейтралізовані гомологічною антисироваткою.

Аналогічним чином відбувається селекція авірулентних мутантів при впливі на бактеріальну популяцію відповідних селективних факторів. Так, наприклад, авірулентний штам БЦЖ був селекціонований при багаторазових пересівах протягом багатьох років вірулентної культури мікобактерій туберкульозу на картопляно - гліцериновому середовищі з бичачою жовчю [4].

Методи ослаблення вірулентності патогенних мікроорганізмів мають велике практичне значення для отримання вакцинних штамів тобто таких авірулентних мікробних культур, з яких отримують живі вакцини для специфічної профілактики інфекційних захворювань.

Підвищення вірулентності досягається шляхом культивування бактерій in vitro в оптимальних умовах або при багаторазових пасажах маловірулентних культур через організм чутливої лабораторнох тварини. У даному випадку також має місце селекція вірулентних особин, що містяться в гетерогенній бактеріальній популяції, що в кінцевому підсумку може призвести до підвищення її вірулентності. Генотипові зміни патогенних мікроорганізмів мають місце при мутаціях, рекомбінаціях, а також міграції позахромосомних факторів спадковості, контролюючих вірулентність і токсиноутворення [4].

# 2. Бактеріальні токсини та їх токсигенність

Луї Пастером в 1887 р. були проведені досліди, які доводять, що речовинами, які утворюються в результаті життєдіяльності мікроорганізмів і знаходяться в живильному бульйоні, можна викликати такі ж клінічні ознаки захворювання, як і при зараженні самим збудником хвороби. Е. Ру в своїх експериментах у 1889 році підтвердив цей висновок. Подальші дослідження показали, що безмікробних, стерильні фільтрати, отримані з рідких поживних середовищ, де розмножувалися досліджувані мікроорганізми, викликають клінічні прояви і патологічні зміни, характерні для правця, ботулізму, холери та скарлатини. Пізніше з'ясувалося, що прояв ряду патологічних процесів при багатьох інфекційних захворюваннях викликано продуктами життєдіяльності мікробів. Ці віднайдені мікроорганізмами речовини одержали назву мікробних токсинів. Вже до 1890 року були виявлені токсини двох найважливіших патогенних для людини мікроорганізмів (викликають великий відсоток смертельного результату при захворюванні) С.diphtheriae - дифтерія і Cl.tetani - правець. Поступово, в ході експериментів, всі токсини мікробної етіології розділили на дві групи. У першу включили токсичні продукти пов'язані з стромою (тілом) мікробної клітини. Вони стають токсичними тільки після загибелі і руйнування мікроорганізмів. Цю групу токсинів виявили у грамнегативних бактерій і назвали ендотоксинами (ендо - endo - всередині). Для них характерна низька специфічність дії. При введенні експериментальним тваринам, всі вони викликають схожі клінічні і патологічні симптоми. Вивчення їх природи і місця локалізації в клітині вимагало тривалого, інтенсивного дослідження. Давно вже встановлено та з’ясовано, що ендотоксини - це комплекс ліпополісахаридів з білками, які знаходяться в зовнішніх шарах клітинної стінки грамнегативних бактерій. У другу групу віднесли розчинні мікробні токсини. Вони виділяються в навколишнє середовище при житті мікроорганізмів і не пов'язані з стромою останніх. Ці токсини виявилися чутливі до нагрівання і є білками. Так як вони присутні в середовищі і не є структурною частиною мікроорганізму, то отримали назву екзотоксини (екзо - exo - зовні, поза). В експериментах було доведено, що екзотоксини надають специфічну дію на організм, характерну для тієї чи іншої хвороби. Терміни «ендотоксини» та «екзотоксини», якими називають дві вище зазначені групи токсичних речовин не повинні вводити в оману. В даний час є дані, що показують, що багато «екзотоксинів» пов'язані з бактеріальними клітинами під час їхнього росту і вивільняються тільки після загибелі і лізису (руйнування) бактерій. Загальноприйнято що, екзотоксини є білками, а ендотоксини - молекулярними комплексами, що містять білок, ліпід і полісахарид. Наведені вище терміни, в даний час настільки загальноприйняті, що відмовлятися від них ніхто не хоче. Запропонований М. Далін і Н. Фішем (1980р.) термін «мезотоксини», який об'єднує ті токсини мікроорганізмів, що мають загальну характеристику першої та другої груп, не отримав визнання. У таблиці 1 дана диференціальна характеристика екзо-і ендотоксин [3, 4, 6].

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика екзо-і ендотоксинів. (За М. Количева, 1991р.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристики токсину | Екзотоксини | Ендотоксини |
| Мікроби-продуценти | Переважно грампозитивні бактерії. Легко секретуються з клітини в навколишнє середовище | Грамнегативні бактерії, при автолізі клітинної стінки. Міцно зв’язані з тілом бактеріальної клітини |
| Хімічний склад | Складаються з білкових речовин, мають властивості ферментів, розщеплюються протеолітичними ферментами | Ліпополісахариди, складаються з гліцидоліпідопротеїнових комплексів, гліцидоліпідних і полісахаридних специфічних сполук |
| Чутливість до температури | Висока | Термостійка |
| Імуногенність | Висока, спричиняють утворення антитоксичних антитіл | Низька, антитіла не утворюються |
| Перехід в анатоксини | Під впливом формаліну (0,3-0,4%) і температури +38-40°С переходять в анатоксини | Під впливом формаліну і температури частково знешкоджуються |
| Токсичність | Високотоксичні, характеризуються вибірковим ураженням певних органів і тканин | Менш токсичні, вибіркова дія виражена слабко |

Однак, біохіміки, поділ мікробних токсинів на групи, проводять у відповідності з даними про їх природу і хімічні властивості. Вони розрізняють групу простих і складних білків (протеотоксини), групу із стероїдною конфігурацією (афлотоксину) і групу ліпополісахаридних комплексів, токсичну активність яких визначає ліпідний компонент (ліпід А). Такий біохімічний, а надалі імунохімічний підхід дозволив теоретично і біохімічно обґрунтувати отримання антитоксинів (Е. Берінг, 1892р.). З їх допомогою змогли відрізнити один токсичний мікробний біополімер від іншого, мікробіологи - відрізнити in vitro (у пробірці) токсигенні штами від нетоксигенних, патофізіологи - розуміти (якоюсь мірою) механізм вражаючої дії токсинів. П.Ерліх (P. Ehrlich), використовуючи антитоксини, як молекулярні зонди, вперше виявив молекулярну характеристику мікробних токсинів. Пізніше Г. Рамон (G. Ramon) спираючись на його теоретичні розробки, організував виробництво анатоксинів. Дослідження з антитоксин дозволили провести поділ, диференціацію токсинів на серотипи (серогрупи, сероваріанти) відповідно до їх антигенної структури. Однак при серологічному аналізі доведена деяка ідентичність токсинів, що виробляються бактеріями різних видів і родів. З'ясувалося, що антигенно-родинними виявилися холерний токсин і термолабільні ентеротоксини, віднайдені E.coli, Sal.typhimurium. Встановлена антигенна схожість ентеротоксинів, що виділяються бактеріями видів Sh.plexneri і Sh.dysenteriaе. Високий ступінь подібності відзначається у токсинів (гемолізина) Cl.tetani, Bac.cereus і Diplococcus pneumonie і St.pyogenes, СL.perfringens [3, 4, 6].

Проведені імунологічні дослідження дозволяють розглядати мікробні токсини як сукупність серогруп, які подібні в якихось структурах за своєю молекулярною будовою. Стало зрозуміло, що мікробні токсини можна групувати не тільки за подібністю походження (ендо-або екзо-), хімічної природі (білки, ліпополісахариди), за подібністю в молекулярній організації, за його антигенної структури, але й тому, яку роль відіграють окремі структурні одиниці або молекули в патогенезі інтоксикації на клітинному або субклітинному рівнях. Так, наприклад виявлено, що екзотоксини шигелл, синьогнійної палички, дифтерійної бактерії майже однаковим чином блокують синтез білків на субклітинному рівні, причому два останніх виводять з ладу один і той же фермент - трансферазу II. Виявилася функціональна спільність холерного токсину і термолабільного токсину E.coli, вражаюча дія яких пов'язана зі здатністю активувати клітинну аденілатциклазу.

Завдяки методичним підходом з розділення (диференціації) мікробних токсинів за вказаним принципом були уточнені деякі особливості мікробних токсинів. Отримано дані, що вони окремими ділянками своїх молекул імітують (наслідують) структури ферментів, гормонів, нейромедіаторів макроорганізму. Можливо, ця особливість і забезпечує мікробним токсинам здатність втручатися в обмінні процеси у макроорганізму (людини).

Спираючись, на найбільш поширену, схему диференціації бактеріальних токсинів розглянемо, ту роль, яку вони відіграють у патогенезі як при токсикоінфекціях і токсикозах людини, так і при інших інфекційних хворобах. Патогенетичну дію екзотоксинів досить наочно представлено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Основні екзотоксини і їх патогенетичний вплив

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Мікроорганізми | Екзотоксин | Мішень | Механізм дії |
| Cl. botulinum | Нейротоксин | нервово-м'язовий синапс | пригнічує виділення ацетилхоліну |
| Cl. perfringens | -токсин | будь-яка тканина в місці ураження | лецитиназна активність (руйнує клітини) |
| C. diphtheriae | -токсин | будь-яка тканина (по всьому організму) | пригнічує синтез білка |
| Sh. disenteriae | Ентеротоксин | епітелій кишечника | порушує регуляцію перенесення електролітів, зневоднюючи організм |
| Bac. antracis Yer. pestis | «Токсин морських свинок» | будь-яка тканина | невивчений |

Ті токсини, які виділяються під час росту грампозитивними бактеріями, є істинними екзотоксинами. Їх не виявили не в цитоплазмі, не в структурі тіла. Цілком ймовірно їх синтез відбувається на пов'язаних з мембраною рибосомах. Однак механізм, за допомогою якого ці білки виходять крізь клітинну стінку назовні, повністю неясний. Неясна до кінця і функція екзотоксину. Встановлено, що багато не токсигенних штамів розмножуються в клітині хазяїна так само інтенсивно, як і токсигенних. Причому гени, що визначають синтез екзотоксину, часто локалізовані в плазмідах або профаг, а не на бактеріальній хромосомі. Зараз з'ясовано, що дифтерійний токсин, токсин Str.pyoqenes, ентеротоксин Staph. aureus, токсин Cl.botulinum типу «D» детермінується генами профага, а деякі токсини E.coli - плазмідними генами. Втрата даного генетичного матеріалу веде до втрати здатності продукувати токсин. При введенні в бактеріальну клітину такого детерменінованого профага або плазміди, утворення токсину відновлюється. Іншим прикладом ілюструючим вище проведену тезу, може служити токсини Cl.botulinum типу «А» і «В», а також токсини Cl.perfringens. Вони утворюються в результаті протеолітичного розщеплення більших нетоксичних поліпептидів.

Для цього необхідно, щоб протеолітичні ферменти, що розщеплюють їх, виділялися бактеріями в культуральне середовище (рідке живильне середовище для розмноження бактерій).

Бактерії часто застосовують віднайдені ними токсичні речовини для того, щоб використовувати або вбити клітини організму господаря. Самі ж бактерії здатні захищатися від дії вироблюваних ними токсинів за допомогою спеціальних механізмів.

В даний час медики з Вашингтонського університету змогли описати один з таких захисних механізмів. Вчені наблизилися до створення нового способу боротьби з патогенними бактеріями, що припускає використання бактеріальних токсинів проти самих бактерій. Автори досліджень визначили структуру токсину, що виробляється бактеріями Streptococcus pyogenes (поширений вид стрептококів, що є причиною широкого спектру захворювань інфекційної природи), та відповідного антитоксину, який пов'язує токсичну речовину, роблячи його неактивним.

«Стрептококи, так би мовити, змушені виробляти антитоксин. Якщо вони не зможуть виробляти антитоксин, то, просто, загинуть »- говорить Крейг Сміт (Craig L. Smith, провідний автор досліджень). З цієї причини Крейг Сміт і його колеги спробували інактивувати антитоксичну речовина бактерій. Вчені звернули увагу на те, що у вільному стані антитоксин здатний змінювати свою конформацію.

«Цю особливість ми і хотіли використовувати» - говорить Томас Еленбергер (Thomas E. Ellenberger, завідувач кафедри біохімії та молекулярної біофізики медичної школи Вашингтонського університету). За його словами, хімічна речовина, яке здатне стабілізувати неактивну форму антитоксину, змогло б направити активність досліджуваного токсину проти самої бактерії.

У випадку з бактеріями Streptococcus pyogenes вчені розглядали токсин, відомий як бета-НАД +-глікогідролаза (SPN). Раніше нинішніми співавторами досліджень було встановлено, що токсичність SPN обумовлена здатністю даного з'єднання виснажувати всі запаси НАД +, який відіграє важливу роль у підтримці нормального протікання процесів клітинного метаболізму. Антитоксин, здатний інактивувати SPN, відомий як IFS (immunity factor for SPN), що блокує доступ SPN до клітинних запасів НАД +.

Визначивши структуру досліджуваного токсину, автори досліджень мають намір знайти активна речовина, яке здатне направити дію бактеріального токсину проти самих бактеріальних клітин, не дозволяючи Антитоксин інактивувати дію бактеріального токсину в необхідний для бактерій момент. За словами авторів, сама структура досліджуваного токсину говорить про те, як працює антитоксин, захищаючи бактеріальну клітину [3, 4, 6, 7].

## 2.1 Екзотоксини, їх властивості та механізм дії

Екзотоксини, секреторні білкові речовини, зазвичай проявляють ферментативну активність. Нерідко екзотоксини служать єдиним чинником вірулентності мікроорганізму, діють дистанційно (далеко за межами вогнища інфікування) і відповідальні за клінічні прояви інфекції (наприклад, ентеротоксини викликають діарею, нейротоксини - паралічі та інші неврологічні симптоми). Найбільшу токсичність проявляють ботулотоксин - 6кг токсину могли б убити все людство. Висока токсичність екзотоксинів обумовлена особливістю структури їх фрагментів, що імітують будову субодиниць гормонів, ферментів або нейромедіаторів хазяїна. В результаті екзотоксини виявляють властивості антиметаболітів, блокуючи функціональну активність природних аналогів. Екзотоксини проявляють високу імуногенність; у відповідь на їх введення утворюються специфічні нейтралізуючі АТ (антитоксини). За ступенем зв'язку з бактеріальною клітиною екзотоксини поділяють на 3 групи - А, В і С [3].

Група А - токсини, що секретуються в зовнішнє середовище (наприклад, токсин дифтерійної палички).

Група В - токсини, що частково секретуються в зовнішнє середовище і частково асоційовані з бактеріальною клітиною (наприклад, тетаноспозмін правцевої палички).

Група С - токсини, пов'язані з бактеріальною клітиною і вивільняються після її загибелі (наприклад, екзотоксини ентеробактерій) [6].

Екзотоксини характеризуються вкрай високою токсичністю і специфічністю дії. Молекули типових екзотоксинів складаються з двох субодиниць, одна з яких відповідає за зв’язування екзотоксину з клітиною, а друга, проникаючи в цитоплазму, спричиняє блокаду життєво важливих процесів. Наприклад, екзотоксин палички дифтерії припиняє синтез білка в клітині на рибосомах, блокуючи фактор елонгації. Екзотоксини продукуються переважно грам позитивними бактеріями - стафілококами, стрептококами, збудниками дифтерії, сибірки, клостридіями правця, газової гангрени, ботулізму. Серед грамнегативних бактерій білкові токсини продукуються збудниками холери, чуми, коклюшу.

Механізм дії екзотоксинів: цитотоксини блокують синтез білка на рибосомах, або пригнічують дію ферментів білкового синтезу. Мембранотоксини руйнують клітинні мембрани, спричиняючи гемоліз, лейколіз, цитоліз. Функціональні блокатори пригнічують функцію певних фізіологічних систем. Наприклад, екзотоксин холерного вібріона активує адинілатциклазу ентероцитів, у наслідок чого порушується проникність стінки кишки і розвивається діарейний синдром. Нейротоксини (токсини палички правця) блокують передачу нервових імпульсів. Ексфоліатини спричинюють некроз і відшарування епідермісу. Еритрогеніни - своєрідне ураження шкіри з яскраво вираженим почервонінням [6].

Екзотоксини є добрими антигенами, в організмі на них утворюються антитіла, що здатні їх нейтралізувати. Імунізуючи коней екзотоксинами одержують лікарські препарати антитіл - антитоксичні сироватки.

Під дією формаліну екзотоксини втрачають токсичні властивості, але зберігають антигенні та імуногенні. Препарати, одержані шляхом інактивації екзотоксинів формаліном, називають анатоксинами (токсоїдами). Анатоксини використовують як вакцинні препарати.

Екзотоксин проявляється втручанням в роботу певних функцій, тканинних клітин або в руйнуванні деяких субклітинних структур. Прикладом першого може служити дифтерійний токсин, який виробляється Cor.diphthеriae. Він впливає на процеси синтезу ДНК, РНК і білка клітини. Придушення цих процесів відбувається в результаті того, що токсин інактивує фермент трансферазу II. А так як цей фермент сприяє переносу зростаючого поліпептидного ланцюга з однієї молекули т-РНК на іншу на поверхні рибосом, то руйнування трансферази II і зупиняє синтез білка. Прикладом руйнування субклітинних структур бактеріальним токсином може служити токсин Cl.perfringens. За своєю природою це лецитиназа. Вона розщеплює лецитин, є важливим структурним компонентом клітинної мембрани. Його розщеплення призводить до руйнування мембрани різноманітних тканинних клітин, що можливо і є причиною розпаду тканин при газовій гангрені. Лецитиназу продукують і мікроорганізми родів Bacillus, Staphyloccocus, що входять до групи харчових токсикозів [1].

Представники групи харчових токсикоінфекцій (наприклад: E.coli, Sal.typhimurium, Cl.perfringens), а так само збудники холери та бактеріальної дизентерії продукують ентеротоксини (entero - кишка), які специфічно діють на епітелій кишечника. Механізм їх дії полягає в тому, що ці речовини зв'язуються зі специфічними рецепторами мембрани епітелію. Зв'язаний токсин активує мембранну аденілатциклазою, це викликає підвищення концентрації в клітині циклічного аденозинмонофосфату (АМФ), що в свою чергу викликає підвищення швидкості перенесення електролітів, тобто витік з тканинних структур. Разом з ними йде і вода. У результаті відбувається втрата тканинної рідини, а це призводить до зневоднення організму і шоку. Якщо не заповнити втрату рідини і електролітів циркулюючих в організмі, то настає смерть [7].

## 2.2 Ендотоксини, їх властивості та механізм дії

Патогенні властивості грамнегативних бактерій пов’язані з ліпополісахаридами клітинної стінки. Ці токсини називають ендотоксинами. Ендотоксин має складну структуру,його основою є полісахаридні нитки, зв’язані між собою дисахаридами і молекулами високомолекулярних жирних кислот (ліпід А). Токсична дія ліпополісахаридів залежить в основному від ліпіду А, проте у розвитку токсичного ефекту бере участь вся молекула.

Ендотоксини вивільняються з руйнуванням мікробної клітини. Вони термостабільні, не руйнуються з кип’ятінням та автоклавуванням. Через це відомі випадки інтоксикації при парентеральному введені розчинів, які до стерилізації були забруднені грамнегативними бактеріями. Порівняно з екзотоксинами ендотоксини менш токсичні. Вони малоспецифічні - ендотоксини різних бактерій виявляють однакову дію. На молекулярному рівні діють на енергетичні процеси в клітинах. Клінічними проявами інтоксикації ендотоксинами є зниження артеріального тиску, біль у м’язах, судоми, у тяжких випадках розвивається картина ендотоксичного шоку. Ендотоксини є слабими антигенами, антитіла на них утворюються слабо і не можуть нейтралізувати їх. Однак біотехнологічними методами вдалось отримати моноклональні антитіла, здатні нейтралізувати ліпополісахаридні токсини. Ендотоксини під дією формаліну не перетворюються на анатоксини [1, 6].

Токсичні властивості деяких бактерій пов’язані з високомолекулярними жирними кислотами, наприклад, факторами вірулентності туберкульозної палички є фтіонова і міколова кислоти.

Специфічні фактори вірулентності мають фітопатогенні мікроорганізми. До них належать ферменти, що спричиняють руйнування рослинних тканин. Целюлози і лігнінази руйнують оболонки клітин пектинази спричиняють поширення мікроорганізмів глибоко в тканину.

Ендотоксини - токсичні речовини хвороботворних бактерій, які утворюються внаслідок загибелі та руйнуванні клітин мікроорганізмів в організмі хазяїна.

На відміну від екзотоксинів, дія ендотоксинів на організм не відрізняється специфічністю. Ендотоксини, отримані з різних видів мікроорганізмів при введенні в організм викликають більш-менш схожу клінічну картину. Потрапивши до організму, ці токсини починають діяти відразу, майже без інкубаційного періоду. У тварин після введення летальних доз ендотоксинів розвиваються слабкість, задишка, розлади кишечника (діарея), зниження температури. Загибель тварин спостерігається через кілька годин. Сироватка крові тварин, яким вводились ендотоксини не має високої антиендотоксичної активності та не повністю нейтралізує отруйні речовини ендотоксинів [3].

За хімічною природою ендотоксини є складними глюцидо-ліпідо-поліпептидними комплексами. Найбільш вивчені ендотоксини грамнегативних бактерій - збудників черевного тифу, дизентерії, холери.

У лабораторії ендотоксини отримують руйнуванням клітин бактерій різноманітними способами. Серед них розтирання висушених клітин у розчинах кухонної солі, заморожування та відтаювання суспензії бактерій, руйнування ультразвуком, обробка трихлороцтовою кислотою тощо.

Механізм патогенетичної дії ендотоксинів дещо відрізняється від дії екзотоксинів. Як вказувалося вище, за своєю хімічною природою це комплекс ліпополісахаридів з білками клітинних стінок грамнегативних бактерій. Таким чином вони ідентичні О-антигенам (соматичним антигенам) цілої клітини. Ендотоксини виділені з усіх патогенних грамнегативних бактерій. Для токсинів цієї групи характерні два типи механізму активності - вони викликають підвищення температури тіла (пірогенність) і є токсичними. Цими двома властивостями володіє ліпополісахарідна фракція токсину, білкова фракція має тільки антигенні властивості. Пірогенна активність ліпосахарідного комплексу висока. Введення його коню вагою в 700 кг в кількості 0,000001 г викликає підвищення температури тіла. Відомо, що температура тварини, людини регулюється певними центрами в головному мозку. Однак, ендотоксини не діють на ці центри. Вони діють на поліморфноядерні лейкоцити, викликаючи звільнення пірогенної речовини. Хімічна природа його до теперішнього часу точно не ясна, але встановлено, що вона і викликає підвищення температури. Патогенетична дія даної групи токсинів полягає і в тому, що вони збільшують проникність капілярів і викликають руйнування клітин, в свою чергу виділяються запальні агенти, які так само беруть участь у розвитку патологічного процесу. Механізм запального процесу до кінця не відомий, можливо тут значну роль грає не токсин (ліпополісахарідна частина ендотоксину), а алерген - тобто антигенний продукт мікроорганізму (соматична частина клітини), який індукує запальну алергічну реакцію у сенсибілізованного макроорганізму [3, 7].

# 3. Екзотоксини патогенних для людини бактерій

До вашої уваги хочу привести таблицю 3, де представлені екзотоксини патогенних бактерій для людини.

Таблиця 3.

Екзотоксини патогенних для людини бактерій

|  |  |
| --- | --- |
| Продуцент | Токсин\* |
| Bacillus anthracis | Комплексний летальний і набряклий фактори |
| Bordetella pertussis | Летальний і дермонекротизуючий |
| Clostridium botulinum | Ботулотоксини |
| Clostridium oedematiens (C. novyi) | Альфа-, летальний і дермонекротизуючий; бета-, летальний, дермонекротизуючий та гемолітичний; гамма-, летальний, дермонекротизуючий і гемолітичний; дельта-, гемолізин; епселон-, летальний і гемолітичний; дзета-, О2-залежний гемолізин |
| Clostridium perfringens | Альфа-, летальний, дермонекротизуючий і гемолітичний; бета-, летальний; гамма-, летальний; дельта-, летальний; епселон-, летальний і дермонекротизуючий; іота-, летальний і дермонекротизуючий; тета-, летальний, кардіотоксичний і гемолітичний; каппа-,летальний і протеолітичний; лямбда-, летальний і протеолітичний |
| Clostridium septicum | Альфа-, летальний і гемолітичний |
| Clostridium sordelli | Набряклий; геморагічний |
| Clostridium tetani | Тетаноспазмін, летальний і нейротоксичний; нейротоксин (не аналогічний тетаноспазміну); тетанолізин, летальний, кардіотоксичний і гемолітичний |
| Corynebacterium diphtheriae | Дифтерійний токсин,летальний і дермонекротизуючий |
| Escherichia coli | Термолабільний ентеротоксин;термостабільний ентеротоксин |
| Pseudomonas aeruginosa | Екзотоксин А |
| Staphylococcus aureus | Альфа-, летальний, дермонекротизуючий і гемолітичний; бета-,летальний і гемолітичний; гамма-, летальний і гемолітичний, дельта-, гемолізин; ексфоліатин; ентеротоксин |
| Streptococcus pyogenes | Токсин Діка, еритрогенний; стрептолізин О, летальний, гемолітичний і кардіотоксичний; стрептолізин S, летальний і гемолітичний |
| Vibrio cholerae | Хорероген, летальний і ентеротоксичний |
| Види Shigella | Ентеротоксин |
| Yersinia pestis | Мишачий токсин |

\* - Жирним шрифтом виділені екзотоксини, що викликають летальний результат у людей

Можна відмітити, що багато екзотоксинів, здібні викликати загибель людини [6]. (див. жирний шрифт у таблиці 3)

## 3.1 Ендотоксини та ендотоксинові агресія

Термін "ендотоксинова агресія" ( ЕА ) введена в наукову семантику для позначення патологічного процесу, що має певний симптомокомплекс, в ініціації та/або прогресуванні якого провідна роль належить ЛПС [8, 9, 10]. Вперше з ЕА людина стикається вже в перші години постнатального періоду при заселенні кишечника грамнегативною мікрофлорою. Клінічно ЕА проявляється у вигляді так званих ранніх реакцій адаптації, що розвиваються на тлі прогресуючого зниження активності гуморального ланки антиендотоксинового імунітету ( АЕІ ). При нормалізації показників АЕІ і концентрації плазмового ЛПС ранні реакції адаптації досить швидко купіруються [11, 12]. Схожа ситуація має місце і в осіб похилого та старечого віку при розвитку і регресі дисбіотичних процесів в кишечнику, зокрема, антибіотікіндикуванням дисбактеріозу [13]. Розвиток ЕА залежить не тільки і не стільки від присутності в загальному кровотоці надлишку ЛПС, скільки від недостатності АЕІ. Саме ЕТ -зв'язуючі системи крові не дають можливості ЛПС проявити свої патогенні властивості, а тому недостатність АЕІ є ключовою в трансформації фізіологічного явища - СЕЕ в патогенний процес - ЕА [14, 15].

Недостатність резервних можливостей ЕТ -зв'язуючих і виділяючих систем епізоду надлишку ЛПС у загальному кровотоці, яка визначається, в першу чергу, "запасами міцності" імунокомпетентних ( кістковий мозок, печінка тощо) і видільних (нирки, печінка та ін.. ) органів, є вирішальною у розвитку ЕА. Повторювані епізоди надходження з кишечника надлишкових кількостей ЕТ в загальний кровотік можуть призводити до надзвичайної за силою мобілізації резервних можливостей адаптаційних систем деасинхронізації біологічних ритмів клітин їх складових та бути причиною гострої або транзиторної поліорганної недостатності, тому що саме переміжна активність функціонуючих структур є основою стабільності роботи органів і систем.

Це стосується функціонування багатьох життєво важливих систем організму, до числа яких належить і імунна. Розвивається в цих умовах транзиторний імунодефіцит, що створює сприятливі умови для розвитку запальних захворювань, багато з яких починаються з одного з найбільш загальних і частих проявів ЕА - лихоманки. Оскільки ендотоксин - ексклюзивний носій пірогенності, а лихоманка - одне з найбільш загальних і частих проявів продромального періоду, ЕА можна кваліфікувати як передхвороба. Більш того, дуже широкий спектр патогенних властивостей ЕТ дозволяє припускати участь ЕА в патогенезі та інших загальних проявах як продромального періоду і загального адаптаційного синдрому, так і різних симптомів і синдромів багатьох інфекційних і неінфекційнних захворювань людини і тварин. ЕА може проявляти себе самими різноманітними клінічними, лабораторними і морфологічними маніфестами. При всій умовності ( механістичності ) такого поділу, воно все ж виправдано, оскільки дозволяє (як нам представляється ) більш системно підійти до викладу хоч і численних, але вельми розрізнених наукових фактів.

Зважаючи на те, що ЕА можна ідентифікувати як передхворобу, можна дещо зауважити. Передхворобу ми можемо характеризувати як "неспецифічність" своїх клінічних проявів, яка а priori передбачає наявність єдиного загальногенетичного фактора (одного або декількох), його зумовлюючого. Піонерськими в цьому напрямі з'явилися блискучі дослідження канадського вченого Ганса Сельє [16], який переконливо показав найважливішу роль реакції напруги гіпоталамо- гіпофізно - адреналінової системи в адаптації тварин до екстремальних умов, вплив загальних реакцій організму у відповідь на дію надзвичайних по силі подразників (стресорів) на процеси адаптації, розвиток продроми і хвороб адаптації. Ці дослідження дозволили загальним патологам розглядати адаптацію та патологію як єдиний процес, гранню між частинами якого і є продромальний період розвитку захворювання. Найбільш часті і загальні клінічні та лабораторні прояви продроми - ломота, біль у суглобах і слабкість, до яких, як правило, досить швидко приєднується лихоманка, лейкоцитоз та/або частий діурез. На перший погляд, далеко не всі з цих симптомів продроми можуть бути прямим наслідком зміненого гормонального статусу, якщо не враховувати здатність гіперкатехоламінемії шунтувати портальний кровотік і забезпечувати додаткове надходження кишкового ЕТ, минаючи печінку, в загальний кровотік. А ось надлишок ЛПС при абсолютній та/або відносній недостатності ендотоксин -зв'язуючих та/або виділяють систем може бути відповідальний за розвиток ЕА, для якої характерний весь симпатокомплекс продромального періоду. Це дуже наочно демонструє добре відомий навіть жителю факт зниження або відсутності лихоманки при частому сечовипусканні, при якому слабшають і лабораторні ознаки запалення ( лейкоцитоз). Пояснення цим фактам можна знайти у фундаментальних дослідженнях школи Отто Вестфаля [19], згідно з якими основним ЛПС - виділяючим органом є нирки.

Слідуючи елементарній логіці, іншим важливим ЕТ - виділяючим органом можна вважати шкіру, оскільки добре відомий факт зниження або нормалізації температури тіла йде слідом за рясним потовиділенням. Разом з тим, необхідно відзначити й іншу біологічну властивість ЛПС, яка може відігравати важливу роль в регуляції активності самої симпатоадреналової системи, в т.ч. за рахунок здатності ЕТ проникати в корковий шар наднирників (і, мабуть, гіпофіза) "на хвості" ліпопротеїдів високої щільності. Найбільш яскравою і незрозумілою для переважної кількості клініцистів різновидом ЕА є лихоманка неясного генезу, причину якої десятиліттями ( в 30 % випадків) клініцисти не можуть встановити. Дослідження Аніховскої показали, що для розвитку цієї лихоманки (у відсутність будь-яких верифікованих захворювань ) досить дисбактеріозу кишечнику і частих стресових ситуацій (або хронічного стресу).

Таким чином, ЕА можна кваліфікувати як передхворобу, трансформація якої в ту чи іншу нозологічну форму захворювання залежить від ряду чинників - насамперед, від конституціональної і/або придбаної схильності до того чи іншого захворювання, а при інфекційній патології також і від індивідуальних властивостей інфекційного агента, який при цих захворюваннях може бути й однією з головних причин розвитку ЕА. Серед найбільш частих причин ЕА можуть бути дисбактеріоз, хронічний стрес, пероральна антибактеріальна терапія, захворювання печінки, кишечника та інше [8, 12, 18, 20, 21, 22].

Схема розвитку эндотоксиновой агресії

## 3.2 Роль макроорганізму в інфекційному процесі, що обумовлена дією мікробних токсинів

Провідна роль у регулюванні і навіть виникненні інфекційного процесу належить макроорганізму. Такому погляду на інфекцію ми зобов’язані І.І.Мечникову, який вважав, що основним і головним у захисті макроорганізму від патогенних мікроорганізмів є макроорганізми. Л.Пастер, Е.Ру, Г.Рамон, Ж.Борде, вважали, що виникнення інфекції залежить від неспецифічної резистентності та накопичення гуморальних специфічних факторів імунітету - антитіл.

Із позиції Павловської фізіології, ми розглядаємо макроорганізми у єдності з довкіллям. Резистентність макроорганізмів до інфекції визначається умовами середовища, в якому він перебуває. Умови зовнішнього і соціального середовища можуть підвищувати або знижувати резистентність макроорганізму.

До соціальних факторів, які знижують резистентність макроорганізму, його імунологічну напруженість і готовність знешкодити патогенний мікроорганізм, належать: голодування, психічні і фізичні травми, перевтома, переохолодження, перенагрівання, санітарно-гігієнічні умови праці і побуту. Вплив на сприйнятливість макроорганізму до інфекції мають вік і стать. Стійкість до інфекцій у дітей до 6 місяців пов’язана зі слабким розвитком центральної нервової системи, а також наявністю гуморального імунітету (антитіл), який передався від матері до дитини. Діти більше, ніж дорослі, сприйнятливі до кишкових (дизентерія, колі ентерити), стрептококових та стафілококових інфекцій.

Слід зазначити, що голодування супроводжується порушенням білкового обміну, і це призводить до зниження активності, інтенсивності і завершеності фагоцитозу, а також сприяє зменшенню синтезу специфічних імуноглобулінів (антитіл).

У резистентності макроорганізму до інфекції важлива роль належить центральній нервовій системі. Відомо, що при енцефалітах, сказі уражується сама кора головного мозку, а при інтоксикаціях ботулінічним екзотоксином також уражуються ядра довгастого мозку.

У виникненні інфекційного процесу велике значення мають наднирники, загруднинна залоза та ін..

Велике значення в інфекційному процесі належить центральним (кістковий мозок, тимус) і периферійним органам імунітету (лімфатичні вузли, селезінка), де утворюються специфічні гуморальні фактори захисту (антитіла). Важливу роль відіграють макрофаги, які не тільки перетравлюють мікроорганізми, але й готують антигени для передачі їх разом з інтерлейкинами В-клітинами для забезпечення синтезу специфічних гаммаглобулінів (антитіл). Таким чином можливості виникнення і розвиток інфекційного процесу залежать не тільки від властивостей патогенного мікроба, але й від стану імунітету макроорганізму, що залежить від впливу факторів навколишнього середовища, а для людини - соціальних факторів.

Фізичні, хімічні, біологічні фактори можуть впливати як на мікроорганізм, так і на макроорганізм, а тому оточуюче середовище відіграє важливу роль в розвитку інфекційного процесу.

Вік людини. При багатьох інфекціях групами ризику є діти та люди похилого віку. Деякі інфекції навіть виділити в групу дитячих: кашлюк, кір, епідпаротит, вітряна віспа та ін.. Різна вікова резистентність до інфекційних захворювань залежить від характеру обміну речовин, особливостей імунітету макроорганізму (як вже згадувалось вище).

Стать. Відомо, що під час менструації, вагітності і пологів організм жінок стає сприйнятливішим до стафілококових і стрептококових інфекцій, а вірусний гепатит В тяжче перебігає у чоловіків.

Група крові (еритроцитарні антигени). Люди з І групою крові більш сприйнятливі до чуми, стафілококових інфекцій, сальмонельозу, а з ІІ групою - до віспи та грипу. У людей з групою крові І (Rh+) сальмонельоз має особливо тяжкий перебіг, легше його переносять люди з групою крові ІІІ (Rh-). Черевнотифозне носійство більш виражено в осіб з ІІ групою крові.

Стан ендокринної системи. Захворюваність щитоподібної та підшлункової залоз підвищує сприйнятливість до інфекцій.

Нормальна мікрофлора, яка знаходиться в стані антагонізму з патогенною мікрофлорою й стимулює розвиток імунної системи.

Повноцінність харчування. Незбалансоване харчування (гіповітаміноз, дефіцит мікроелементів. голодування) супроводжується порушенням білкового, вуглеводного, ліпідного обміну, що призводить до зменшення синтезу імуноглобуліну, зниження активності фагоцитів тощо.

Режим праці та відпочину. Фізична і розумова перевтома призводить до ослаблення активності фагоцитів.

Спадковість. У VI хромосомі виявлено гени які регулюють сприйнятливість (несприйнятливість) до інфекційних хвороб.

Стан нервової системи. Стреси знижують регулювальну функцію ЦНС, що підвищує ризик розвитку захворювання.

Соматичні захворювання: діабет, захворювання органів кровообігу, печінки, нирок, хронічні отруювання алкоголем, нікотином, наркотиками знижують опірність організму до інфекційних захворювань.

Фактори навколишнього середовища, як вже згадувалось вище, також можуть впливати на розвиток інфекційної хвороби [2, 3, 5].

Охолодження, а також перегрівання тіла людини знижує резистентність організму до дії патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, порушують біокаталітичні реакції організму, послаблює стійкість до мікробів, що пов’язано зі зниженням активності фагоцитів та імунної системи в цілому до інфекційних агентів.

Переохолодження й підвищена вологість повітря порушують опірність усього організму, особливо слизових оболонок дихальних шляхів, що призводять до розвитку пневмоній та респіраторних захворювань.

Охолодження знижує стійкість організму людини і сприяє розвитку частих респіраторних бактеріальних і вірусних захворювань. Відомо, що ГРЗ найчастіше спостерігається в осінньо-зимовий період, а кишкові - у літній.

Крім температури та вологості значну роль відіграє дія ультрафіолетового випромінювання та іонізуючої радіації. Дія сонячних променів залежить від довжини хвилі, тривалості й інтенсивності аплікацій. Сонячне проміння сприятливо діє на організм і підвищує його стійкість до інфекційних захворювань. Однак тривале та інтенсивне опромінювання шкідливе для організму, воно спричинює розвиток імунодефіцитного стану, що знижує опірність до деяких патогенних мікробів (рецидиви малярії у людей, інфікованих плазмодіями, зумовлені дією тривалого сонячного опромінювання). А.Л.Чижевський своїми дослідженнями встановив (1965р.), що підвищена сонячна активність порушує функції серцево-судинної системи та нервово-психичної діяльності макроорганізму; це підвищує його сприйнятливість до патогенних мікроорганізмів.

Іонізуюча радіація знижує захисну функцію лімфоїдної тканини, макрофагів крові, зменшує бар’єрну функцію слизових оболонок (збільшує їх проникність), у наслідок чого мікроби нормальної мікрофлори можуть призвести до бактеріємії (циркуляції мікробів у крові). Доведено, що невеликі дози рентгенівського опромінення підвищують резистентність людей і тварин до різних захворювань, а підвищені дози знижують її, сприяють активізації умовно-патогенної мікрофлори, розвитку бактеріємії та септицемії. При цьому порушується проникність слизових оболонок, різко зменшується опірність бар’єрів, функціональна активність фагоцитів.

Особливу небезпечність для людини мають збільшені дози іонізуючих променів, які викликають глибокі зміни в кістковому мозку, де виробляються клітини імунної системи.

У людей у періоди сонячних спалахів, магнітних бур, відбувається збудження нервової системи, підвищується кров’яний тиск, загостюються хронічні захворювання.

На організм людини несприятливо впливають незадовільні гігієнічні умови побуту і праці. Вони знижують загальну опірність організму до інфекцій.

Забруднення навколишнього середовища відходами промисловості, викидами транспортних засобів, атомних електростанцій порушують реактивність і сприйнятливість організму людини. У наслідок інтенсивного забруднення повітря зросла кількість людей з хронічними захворюваннями дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, емфізема, астма). Наявність у повітрі пилу в якому багато силікатів, призводить до порушення цілості слизових оболонок дихальних шляхів, до збільшення інфікування різними мікробами, що сприяє виникненню хронічної пневмонії, актиномікозу та алергічних захворювань. Нестача кисню в приміщенні, надлишок вуглекислого газу та інших шкідливих газів спричинюють хронічне отруєння, сприяють розвитку туберкульозу. Знижують реактивність макроорганізму імунодепресанти, цитостатики, антиметаболіти та антибіотики [2, 3, 5].

Таким чином, можливість виникнення інфекцій залежить від вірулентності мікроорганізмів, стану макроорганізму та умов навколишнього середовища. Проведені під керівництвом А.А.Воробйова в Росії, А.Я.Циганенка в Україні і Росії дослідження впливу хімічних речовин на працівників хімічних комбінатів показали різке зниження фагоцитарного, клітинного і гуморального імунітету робітників, що сприяло у них підйому захворюваності, особливо дихальної системи. Нові проблеми поставлені у зв’язку з інтенсивним впровадженням нанотехнологій і забрудненням робочих зон і довкілля наночастинками.

Інфекційні хвороби - це передусім соціальна проблема людства. Ріст інфекційної захворюваності свідчить про економічне і соціальне неблагополуччя в суспільстві. До соціальних інфекційних захворювань відносять туберкульоз, лепру, сифіліс, трахому, гонорею, протозойні та кишкові інфекції. Під час природних катаклізмів і народних лих (землетрус, повінь, голод, війна) інфекційні хвороби масово поширюються, супроводжуючись високою смертністю. В еру науково-технічного прогресу фізичні, хімічні, біологічні і соціальні фактори впливають на еволюцію патогенних мікробів. Забруднення навколишнього середовища, інтенсивне застосовування лікарських препаратів, вакцин, значне скупчення населення у великих містах, розвиток транспортних засобів, господарське освоєння нових територій, широке використання у промисловості та сільському господарстві атомної енергії змінюють екологію в біосфері, сприяють залученню до інфекційного процесу раніше невідомих збудників, порушують реактивність і сприятливість людей до мікроорганізмів.

Інфекційний процес проявляється в єдності фізичних, хімічних, біологічних та соціальних факторів. Рівень і тяжкість захворювання, рівень смертності зміняться в кращу сторону, якщо життя кожної людини буде для суспільства найголовнішою матеріальною і духовною цінністю, бо воно прямо залежить від економічного потенціалу країни й матеріальної забезпеченості людей [6].

# 4. Визначення вірулентності мікроорганізмів, смертельної дії екзотоксинів та ендотоксинів

Майже в усіх бактеріологічних лабораторіях в дослідах на тваринах часто визначають патогенні й вірулентні властивості збудників інфекційних захворювань. Патогенність - це потенційна здатність певного виду мікроорганізмів викликати інфекційний процес. Вона не є абсолютною і стабільною. Ступінь або міру патогенності, як вже зазначалось, визначають вірулентністю. Для її кількісного визначення запропоновані три умовні одиниці вірулентності.

. Dosis Letalis Minima (DLM) - мінімальна смертельна доза, тобто найменша кількість живих мікроорганізмів, або найменша доза токсину, яка здатна викликати загибель 95% тварин стандартної маси і віку через певний проміжок часу. Ця величина відносна й залежить від виду тварин. DLM для мишей, щурів, гвінейських свинок і кроликів буде різною.

. Dosis Certa Letalis (DCL) - безумовно смертельна доза, яка викликає загибель 100% взятих у дослід тварин; вона також є відносною.

. Dosis Letalis50 (DL50) - кількість мікроорганізмів (або токсину), яка викликає загибель 50% взятих у дослід тварин. Остання величина є статистично найбільш достовірною летальною дозою. Вона визначається на основі обробки конкретних результатів загибелі тварин за методом Ріда і Менча, у якому реалізуються кумулятивні принципи обліку результатів

Інколи визначають і мінімальну інфікуючи дозу (ІД50), тобто найменшу кількість мікробів, яка викликає захворювання у 50% заражених тварин.

Титрування мінімальних смертельних доз, як правило, проводять на білих мишах, як найбіль доступних і дешевих тваринах (рідко на гвінейських свинках і кроликах). Мікроби (токсини) вводять внутрішньоочеревинно або внутрішньовенно. Щоб отримати стабільні результати використовують тварин стандартної маси і віку. Мишей відбирають масою 16-18г, гвінейських свинок 200-250г, кроликів - 1500г.

Завись бактерій для зараження готують із молодих агарових культур після 18-20 годин їх вирощування в термостаті. Для цього в пробірку з культурою на скошеному агарі вносять 5мл ізотонічного розчину хлориду натрію й ретельно струшують. Частину густого змиву переносять в іншу пробірку такого ж діаметру, як і пробірка зі стандартом мутності. Завись розводять 0,85% розчином хлориду натрію до мутності, яка відповідає вибраному стандартові.

Централізованим шляхом готують такі еталонні стандарти мутності: №5 - на 5 одиниць мутності, що відповідає 500млн мікробів у 1мл; №9 - 900млн мікробів в 1мл; №10 - 1млрд мікробів в 1мл; №11 - 1,1млрд мікробів в 1мл. Виготовляють також стандарти мутності для коклюшних бактерій на 9,10 і 11млрд мікробів в 1мл.

При визначенні вірулентності мікроорганізмів, як правило виготовляють вихідну завись, в якій знаходиться 1млрд бактерій в 1мл. Тоді для введення миші 100млн мікробів беруть 0,1мл зависі, для введення 200млн - 0,2мл і т.д. Стандартизовані зависі готують так, щоб бажані дози бактерій містились в однакових об’ємах, а загальної кількості їх повинно вистачати на всю групу тварин (наприклад, по 0,2мл на 4-6 тварин).

Через 24-48 годин після зараження відмічають кількість тварин, що загинули в кожній групі і вираховують DL50 за методом Ріда і Менша.

Наприклад, із наведених в таблиці даних видно, що DL50 знаходиться між розведеннями зависі мікробів 10-5 і 10-6. Для точного підрахунку DL50 визначають величину x(ікс), яку додають до логарифму того розведення, яке менше 50% дози (у наведеному прикладі 5) за формулою:

,

де А - % тварин, які загинули від розведення менше 50% (у даному випадку 66,7%); В - % тварин, що загинули від розведення більше 50% дози (за даними таблиці - 33,3%). Підставивши у формулу отримані числові значення, одержимо:



Таблиця 4.

Обчислення DL50 за методом Ріда і Менча

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Розведення зависі мікробів | Кількість заражених тварин | З них загинуло : | З них вижило: | % тварин, що загинули |
| 10-4 | 6 | 6 | 0 | 100 |
| 10-5 | 6 | 4 | 2 | 66,7 |
| 10-6 | 6 | 2 | 4 | 33,3 |
| 10-7 | 6 | 0 | 6 | 0 |

Отже DL50 відповідатиме розведенню зависі 10-5,5. Враховуючи,що при серійних розведеннях послідовно з пробірки в пробірку переноситься 0,1 мл матеріалу (тобто, додається до 0,9 мл ізотонічного розчину), в 1 мл вихідної зависі бактерій міститься 106,5 DL50 [2].

# Висновок

Ми можемо підвести підсумок курсової роботи на тему «Бактеріальні екзо- та ендотоксини». Зробимо аналіз усіх пройдених нами розділів.

Для більшості представників мікросвіту характерною є одноклітинна будова. Бактеріальна клітина оточена оболонкою (а в окремих випадках - цитоплазматичною мембраною) і містить цитоплазму та різні органели. За будовою і хімічним складом оболонка бактеріальної клітини суттєво відрізняється від клітинної оболонки еукаріотів. Її складають специфічні полімерні комплекси, яких немає в клітинних структурах інших організмів. Обов'язковим структурним компонентом бактеріальної клітини є цитоплазматична мембрана, яка відокремлює цитоплазму від клітинної оболонки.

Мікробіологічні інсектициди забезпечили новий летальний фактор для боротьби з деякими рослиноїдними шкідниками сільськогосподарських культур або лісу. Рівень чисельності популяції шкідника не впливає на ефективність цих препаратів. Патогени, що зустрічаються в природі, також відіграють значну роль у скороченні популяцій шкідників, причому масштаби придушення знов-таки коливалися,у залежності від часу і району.

Методи виділення з мікроорганізмів речовин, які могли б діяти на патогенні мікроорганізми та були екологічно безпечними, має досить багато переваг в порівняння з іншими препаратами.

Патогеннiсть i вiрулентнiсть бактерiй:

Патогенність - це видова здатність певних мікроорганізмів викликати інфекційний процес.

Вірулентність - це ступінь патогенності. Вона є штамовою ознакою і визначається метаболічною активністю бактерійних клітин, їх компонентів і продуктів, які пригнічують захисні механізми господаря.

Фактори вірулентності: адгезивність, інвазивність, токсиноутворення, капсулоутворення, наявність агресинів.

Для характеристики патогенних мікроорганізмів встановлені одиниці вірулентності.М (Dosis letalis minima) - мінімальна смертельна доза. Це та найменша кількість мікробів або їх токсинів, яка при зараженні викликає загибель 90-95 % чутливих тварин.(Dosis certа letalis) - найменша доза, яка викликає смерть 100 % взятих у дослід тварин.(Dosis letalis50) - доза, що вбиває половину заражених тварин. Вона э найбільш об’єктивною, точною і прийнятою в лабораторних дослідженнях.

Вірулентність - це якісна, індивідуальна ознака даного штаму. Вірулентність бактерій може бути посилена, послаблена і навіть зовсім втрачена. При цьому інші їх властивості не змінюються. Посилення вірулентності досягають пасажами культури через організм чутливих тварин, різними генетичними методами. Послаблення - шляхом багаторазових пересівів культури на несприятливих середовищах, дією підвищеної температури, бактеріофагів, хімічних речовин, імунних сироваток тощо. Такий підхід часто використовують при виготовленні живих вакцин та інших бактерійних препаратів.

Розглянуті мною фактори і параметри патогенності і вірулентності схильні до фенотипових і генотипових змін. Можемо підкреслити, що причинами таких змін являються ефекти різних фізичних та хімічних факторів. У першу чергу патогенні властивості бактерій знаходяться під контролем хромосомних і плазмідних генів. Здібність до утворення екзотоксинів детермінують позахромосомні tox-гени конвертуючих бактеріофагів і плазмід (наприклад, синтез дифтерійного гістотоксина, ботулітичного нейротоксина тощо). Утворення ендотоксинів кодують хромосомні гени.

Щодо інфекційних хвороб, то - це широка група захворювань, які спричиняються хвороботворними бактеріями, вірусами, грибками. В Україні майже 25% всіх захворювань населення припадає на інфекції. Сьогодні в нашій країні регулярно реєструються спалахи епідемій грипу, дизентерії, кліщового енцефаліту, сказу та ін., щомісяця реєструється до 500 нових випадків ВІЛ- інфекції.

Інфекційні захворювання виникають за наявності трьох основних факторів: джерела інфекції, сприятливих умов для поширення збудників та схильної до захворювання людини. Якщо вилучити із цього ланцюга хоча б одну ланку, епідемічний процес припиняється. Отже, метою попереджувальних заходів є вплив на джерело інфекції, щоб зменшити засівання зовнішнього середовища, локалізувати поширення мікробів, а також підвищити рівень стійкості населення до захворювань.

За даними ВООЗ, інфекційні захворювання набули стійкої тенденції до поширення. В країні щорічно через інфекційні захворювання за медичною допомогою офіційно звертаються майже 10млн. чоловік (90% цієї кількості припадає на грип та гострі респіраторні захворювання).

Слово "токсин" відбулося від грецького слова toxіkon, що значить отруту. В часи Ерліха токсинами називали всі речовини, які виробляли бактерії і викликали при ін'єкції такі ж симптоми, як при ін'єкції живих мікробів. У даному випадку, як це часто буває в біології, чим менше відомо про саме явище, тим зрозуміліше здається термін. Він одержав різне значення у фармакології, бактеріології, хімії, мікології і т.д.

Токсином називають звичайно будь-який отрутний або шкідливий продукт, виділюваний живим організмом, а в науковому розумінні (особливо в бактеріології) токсинами вважають спеціальний клас антигенних отрут клітинного походження з високою молекулярною масою. Отрути визначають як «будь-які речовини органічної або неорганічної природи, що при заковтуванні, вдиханні, поглинанні через шкіру або парентеральної ін'єкції викликають ушкодження тканин або порушення нормальних фізіологічних функцій». Тваринні отрути, що вводяться при ужаленні або укусі, визначаються терміном "веноми". Це суміші різних, хімічно неспоріднених компонентів, у число яких можуть входити один або більше токсинів у науковому розумінні цього терміна.

Токсини й в обивательському й у науковому розумінні класифікуються по-різному відповідно різним критеріям. Кожна класифікація проведена з відмінної від інших точки зору і з урахуванням тільки одного з можливих критеріїв. Як наслідок те саме з'єднання може бути віднесене до різних класів відповідно до критерію, обраним для класифікації. Найбільш вживані три критерії: 1) анатомічний - за місцем, де клітина виробляє токсини; 2) механізм або місце дії в організмі хазяїна і 3) структура молекули токсину.

Розрізняють дві головні групи токсинів у залежності від того, де них виявляють або де вони виробляються в бактеріальній клітці: а) ендотоксини укладені усередині бактеріальної клітки, з якої їх можна екстрагувати; б) екзотоксини - це розчинні сполуки, виділені з бактеріальної клітини під час її активного росту в субстраті.

Ендотоксини

У мікробіології ендотоксини розглядають як окрему групу. Приставка "ендо" означає, що вони повинні вироблятися усередині клітини. Фактично ендотоксини є частиною оболонки бактеріальної клітини, їх можна екстрагувати трихлоцтовою кислотою або феноловою водою. Токсичний макромолекулярний комплекс має (молекулярна маса до 106 і 107 і звичайно складається з трьох фракцій - протеїну (білка), ліпіду і полісахариду. Фракції можна розділити, хоча виключення ліпідів приводить до втрати токсичності. Полісахаридна фракція визначає антигенну властивість, яка пояснює імунологічну специфічність ендотоксину.

Ін'єкція ендотоксину сприйнятливому хазяїнові викликає типові синдром-лихоманку, лейкопенію, шкірну реакцію, шок і смерть.

Механізми дії ендотоксинів вивчалися широко, але результати усе ще невизначені. Передбачається, що токсична дія виражається тільки в антигенності, на яку організм хазяїна відповідає реакціями, звичайно подібними з алергійною або анафілактичною реакцією. Миші, вирощені без звичайних кишкових патогенів, несприйнятливі звичайним чином до ендотоксинів, і, отже, їх реактивність залежить від наявності звичайної кишкової мікрофлори.

Важко застосувати термін "ендотоксин" у його розумінні до токсинів ентомопатогенів. У медичній мікробіології цим терміном позначають дуже спеціалізовану групу токсинів, механізм дії яких заснований на виразній реакції сприйнятливого хазяїна - гуморальної реакції, а не на прямій фармакологічній дії ендотоксину. Фактично ендотоксини складають частина поверхні клітки, і приставка "ендо" лише пояснює, що токсин зв'язаний з бактеріальною клітиною на відміну від екзотоксинів, які виділяються у субстрат.

Екзотоксини

Класичні екзотоксини виділяються в субстрат бактеріальними клітинами у фазі їх активного росту. В даний час екзотоксини можна охарактеризувати рядом властивостей: 1) вони являють собою окремі антигени, тобто імунохімічно це чисті хімічні речовини; 2) вони переходять у культуральний фільтрат, тобто не зв`язані бактеріальною клітиною; 3) вони являють собою білки з високою молекулярною масою і 4) у малих дозах вони здатні специфічним чином ушкоджувати сприйнятливого хазяїна.

Зараз уже відомо, що виділення екзотоксинів за межі клітини відбувається не відразу, оскільки це білки, що утворюються усередині клітини на рибосомах. Так, наприклад, вихід токсину з молодих клітин Clostrіdіum botulіnum (тип А) у дев'ять разів більше виходу його з фільтрату. Ця обставина використана для одержання великих кількостей ботулінового токсину стандартним способом.

Іншим, ще не вирішеним питанням є механізм виділення токсину з клітини в середовище. Оскільки деякі токсини це великі молекули (молекулярна маса їх досягає 106), важко уявити, що токсин може шляхом простої дифузії пройти через оболонку цитоплазми і клітини. У світлі сучасних знань ми можемо очікувати наявності якогось механізму проникнення, або якихось "отворів" у клітинній оболонці, або і того й іншого. Однак ні того ні іншого не було встановлено і потрібно набагато більше доказів.

Щодо, ендотоксинової агресії, то - це патологічний процес, індукований надлишковим надходженням в загальний кровотік кишкового ендотоксину при абсолютній або відносній недостатності антиендотоксинового імунітету, який в залежності від конституціональної (генетичної) або придбаної схильності обумовлює формування органу мішені і розвиток (або переважання) тієї чи іншої нозологічної форми захворювання. Найбільш частими і значимими клініко- лабораторними маніфестами ЕА є лихоманка, лейкоцитоз та лейкопенія, ранні реакції адаптації новонароджених і атеросклероз, імунодефіцит і запальна патологія, бронхообструктивний синдром і алергози. ДВС - синдром і ендотоксиновий шок (еклампсія, перитоніт, кардіогенний шок). ЕА агресія - це обов'язковий компонент механізму розвитку загального адаптаційного синдрому, продромального періоду (передхвороби) і патогенезу неспецифічного симптомокомплексу різних найважливіших захворювань людини і тварин.

# Список використаних джерел

1. А.И. Коротяев, С.А. Бабичев «Медицинская микробиология, иммунология и вирусология», С-Петербург, СпецЛит, 2002. - 127-131 с.

. С.І. Климнюк, І.О.Ситник «Практична Мікробіологія»,Тернопіль «Укрмедкнига» 2004. - 109-111 с.

. В.В. Данилейченко, Й.М. Федечко, О.П. Корнийчук «Мікробіологія з основами імунології» 2-е видання; перероб. і доп. - К.: Медицина, 2009. - 130-132 с.

. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів / М42 За редакцією В.П. Широбокова / Видання 2-е. - Вінниця: Нова Книга, 2011. - 177-183 с.

. В.А. Люта, Кононов О.В. Мікробіологія з техніки мікробіологічних досліджень та основами імунології: У 2кн. Кн.1 Загальна мікробіологія: Підручник. - К.: Здоров’я, 2006. - 158-166 с.

. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие / под ред. В.Н. Покровского. - 4-е изд. испр. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2005. - 140-146 с.

7. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник / Л.Б. Борисов, А.М. Смирнова, И.С. Фрейдлин и др. Под ред. Л.Б Борисова, А.М. Смирновой, - М.: Медицина. 1994. - 151-161 с.

8. Яковлев М.Ю. // Вестн. Клинико-Диагностического Общества. 2002. № 3. С. 6

9. Yakovlev M. // J.of Endotoxin Res. 2000. V. 6. № 2. P. 120.

10. Yakovlev M.Yu. // The Bull, of CDS. 2000. V. 2. Moscow-Paris. P.5.

11. Уразаев Р.А., Крупник А., Яковлев М.Ю. // Казан. мед. журн. 1992. № 2. С. 114.

12. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: РАМПО. 1993. 58 с.

13. Коган Л.Г. Гиперэндотоксинемия при дисбиозах, вызванных антибиотикотерапией, и ее коррекция пробиотиками в гериатрической практике:Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.: РМАПО. 2000. 24 с.

14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина. 1994. 271 с.

15. Саркисов Д.С., Палъцын А.А., Втюрин Б.В. Приспособительная перестройка биоритмов. М.: Медицина, 1975. 211 с.

16. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Мир. 1972. 131 с.

17. Yakovlev M. // J.of Endotoxin Res. 2000. V. 6. № 2. P. 120.

18. Тришина Н.В. // Актуальные вопросы патологии человека. М.: Изд-во РУДН. 2001. С. 116.

19. Westphal 0. // J. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1975. V. 49. P. 1.

20. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А., Суджан Е.В. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 3. С. 67.

21. Аниховская И.А. Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям антиэндотоксинового иммунитета: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: РМАПО, 2001. 24 с.

22. Яковлев М.Ю. // Казан. мед. журн. 1987. № 3. С. 207.

23. Гусев М. В., Минова Л. А. Микробиология. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1992. - 448 с.