**1. Место микробиологии и иммунологии в современной медицине.**

Микробиология (от греч. micros . малый, bios . жизнь, logos . учение) . наука, изучающая строение, жизнедеятельность и экологию микроорганизмов. Микробиология изучает всех представителей микромира (бактерии, грибы, простейшие, вирусы). По своей сути микробиология является биологической фундаментальной наукой. Как и всякая наука, микробиология подразделяется на общую и частную. Общая микробиология изучает закономерности строения и жизнедеятельности микроорганизмов на всех уровнях . молекулярном, клеточном, популяционном; генетику и взаимоотношения их с окружающей средой. Предметом изучения частной микробиологии являются отдельные представители микромира в зависимости от проявления и влияния их на окружающую среду, живую природу, в том числе человека. В центре внимания клинической микробиологии . роль условно-патогенных микроорганизмов в возникновении заболеваний человека, диагностика и профилактика этих болезней. Вначале иммунология рассматривалась как наука о невосприимчивости организма к инфекционным болезням. В настоящее время она стала общемедицинской и общебиологической наукой. Доказано, что иммунная система служит для защиты организма не только от микробных агентов, но и от любых генетически чужеродных организму веществ с целью сохранения постоянства внутренней среды организма, т.е. гомео-стаза. Иммунология является основой для разработки лабораторных методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных и многих неинфекционных болезней, а также разработки иммунобиологических препаратов (вакцин, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов, аллергенов, диагностических препаратов). Разработкой и производством иммунобиологических препаратов занимается иммунобиотехнология . самостоятельный раздел иммунологии.

**3. Основные этапы развития микробиологии и иммунологии**

1) Открытие в 1676г. Антонием ван Левенгуком; изготовление линз, увеличивающих в 200-300 раз. В книге «Тайны природы, открытые Антонием Левенгуком» описал и зарисовал многие м/о, обнаруженные в различных настоях, в колодезной воде, на мясе и др. объектах. Открытие Левенгука вызвали интерес ученых, но слабое развитие в XVII и XVIII вв. пром-ти и с/х, господствующее в науке схоластическое направление препятствовали развитию естественных наук ⇒ долгое время наука о м/о носила описательный характер. Важное принципиальное значение имеют малоизвестные работы М. М. Тереховского (диссертация 1775 г.), он изучал влияние на м/о охлаждения и нагревания, действия различных хим. в-в; он считал, что м/о представляют собой особую группу живых существ, которые не способны самопроизвольно зарождаться.

2) Прогресс пром-ти в XIX в., вызвавший развитие техники и разл. отраслей естествознания, обусловил развитие микробиологии, возросло ее практическое значение. Она стала опытной наукой, изучающей роль «загадочных» орг-ов в природе и жизни человека. Появились более совершенные микроскопы. Луи Пастер (1822-1895) показал, что м/о различаются не только внешним видом, но и хар-ром жизнедеятельности; они вызывают разнообразные хим. превращения в субстратах, на которых развиваются; он изучал разл. виды брожения (спиртовое, маслянокислое), доказал существование анаэробных орг-ов, доказал, что жизнь может произойти только от другой жизни. Значительным вкладом в микробиологию явились исследования немецкого ученого Роберта Коха (1843-1910). Им были введены в практику плотные пит. среды для выращивания м/о; это позволило разработать методы выделения (изолирования) м/о в «чистые культуры», т. е. культуры каждого вида в отдельности, развившиеся в одной клетке. Изучал возбудителей сибирской язвы, туберкулеза, холеры и др. заразных болезней; ввел методы окраски м/о анилиновыми красителями. В 1905 – нобелевская премия. Л. С. Ценковский (1822-1877) изучал генетические связи протистов, низших водорослей, слизистых грибов и бактерий с животными и растениями. Он впервые в России изготовил и применил на практике вакцину против сибирской язвы овец. И. И. Мечников (1845-1916) разработал фагоцитарную теорию иммунитета - невосприимчивости организма к заразным болезням. Ему принадлежит идея использования антагонистических отношений между м/о, что легло в основу современного учения об антибиотиках; с ним связано развитие микробиологии в России; он организовал первую в России бактериологическую лабораторию (в Одессе). В 1903 – нобелевская премия. Н. Ф. Гамалея (1859 - 1949) изучал вопросы медицинской микробиологии; открыл станцию по прививкам против бешенства; описал явление бактериофагов.

3) Эколого-физиологическое направление. С. Н. Виноградский (1856-1953) открыл процесс нитрификации – окисление аммонийного азота до азотной кислоты при участии особой группы бактерий, эти бактерии не нуждаются для своего роста в готовых органических соединениях; они ассимилируют CO2 без участия хлорофилла и солнечной энергии (хемосинтез). Открыл явление фиксации атмосферного азота анаэробными бактериями; найдены бактерии анаэробного разложения пектиновых в-в. Открыл новый вид жизни хемолитоавтотрофный: СО2-источник углерода; Fe, S, H2- источник энергии. Вместе с Мартином Бейеринком (1851-1931) открыли метод элективных сред (среды подходят только для одного вида м/о, а для др. нет). Бейеринк открыл клубеньковые бактерии. Они изучали м/о в природных условиях, в основном в почве. Д. И. Ивановский в 1892 г. открыл вирусы (вирус табачной мозаики).

4) Биохимическое направление. А. Клюйер (1888-1956); К. ван Ниль. Принцип биохимического единства жизни: а) единство конструктивных процессов; б) единство энергетических процессов; в) единство хранения и передачи генетической информации

Физиологический- Пастер, Кох

Иммунологический- Пастер, Мечников. И.И.Мечников- “поэт микробиологии” по образному определению Эмиля Ру. Он создал новую эпоху в микробиологии - учение о невосприимчивости (иммунитете), разработав теорию фагоцитоза и обосновав клеточную теорию иммунитета.

Одновременно накапливались данные о выработке в организме **антител** против бактерий и их **токсинов,** позволившие П.Эрлиху разработать гуморальную теорию иммунитета. В последующей многолетней и плодотворной дискуссии между сторонниками фагоцитарной и гуморальной теорий были раскрыты многие механизмы иммунитета и родилась наука **иммунология**.

Молекулярно-генетический – ДНК- и РНК- зонды, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и многие другие

**7. Основные принципы классификации микробов.**

Принципы классиф: - палочки, шарики, кокки. Таксономия делит микробы на группы (семейство🡪 род 🡪 вид).

|  |  |
| --- | --- |
| **Неклеточные формы** | **Клеточные формы** |
| ПрионыВироидыВирусы | “Bacteria” | “Archaea” | “Eukaria” | “Eukaria” |
| прокариоты | прокариоты | эукариоты | эукариоты |
| • Бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные (протеобактерии и др) • Бактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные• Бактерии без клеточной стенки - микоплазмы | Архебактерии | Простейшие (царство Animalia, подцарство Protozoa): тип Sarcomastigiphoraтип Acicomplexaтип Ciliophoraтип Microspora | Грибы (царство Fungi): типZygomycotaтип AscomycotaТип BasidiomycotaТип Deuteromycota, или митоспоровые грибы |

**8. Принципы классификации бактерий.**

Вид ⇒ род ⇒ семейство ⇒ порядок ⇒ класс. Сущ. естественная (только создается в настоящее время) и искусственная классификация; используется морфо-физиологический метод: 1) морфологические признаки (размер, форма, окраска…), 2) физиологические признаки (тип питания отношения к to, O2, pH, потребность к факторам роста - витамины), 3) культуральные признаки (видно невооруженным глазом при посеве на разные среды), 4) генетические ((А+Т)/(Г+Ц)\*100%), 5) гибридизация ДНК, 6) Строение 16S-РНК (небольшие отрезки РНК). Определитель бактерий Берджи: по морфологическим и физиологическим признакам, всего 35 групп бактерий, они разделяются на 4 основные категории:1) Грам- эубактерии, имеющие клеточные стенки; 2) Грам+ --''--; 3) Эубактерии, лишенные клеточных стенок; 4) Архебактерии. Применение: 1) Древнее пр-во пищевых продуктов и напитков, 2) антибиотики и стероидные препараты, 3) получение внеклет. полисахаридов (для переливания крови) Lenconosta mesentraids, 4) получение витаминов «С» Gluconodacter oxydans; «В» Propioni bacterium, 5) растворители (ацетон, бутанол, спирт, орг. к-ты), 6) материалы (смазочные масла Xanthomonas) 7) выщелачивание металлов из бедных руд Thiobacillus ferrooxidans), 8) в с/х пр-во удобрений, борьба с вредителями, 9) энергетика, 10) сбраживание различных отходов, 11) получение биогаза (СН4 и Н2), 12) получение микробных биосенсеров и биочипов, 13) охрана окр. среды – переработка отходов, биодеградация ксенобиотиков

|  |
| --- |
| Основные группы бактерий 1.Изгибающиеся бактерии с тонкими стенками, подвиж-ность обеспечивается за счет скольжения- скользящие бактерии2.Изгибающиеся бактерии с тонкими стенками, подвиж- ность связана с наличием осевой нити- спирохеты Borrelia, Leptospira3.Ригидные бактерии с толстыми стенками, неподвиж-ные или подвижные благодаря жгутикам- эубактерииА.Мицелиальные формы Mycobacterium, Actinomyces, Nocardia, StreptomycesБ.Простые одноклеточные 1/облигатные внутриклеточные паразиты Rickettsia, Coxiella, Chlamydia2/свободноживущие а. грамположительные:кокки Streptococcus, Staphy lococcusнеспорообразующие палочки Corynebacteriu Erysipelothrixспорообразующие палочки-в т.ч. обязательные аэробы Bacillus -в т.ч. обязательные анаэробы Clostridium б. грамотрицательные:кокки Neisseriaнекишечные палочкив т.ч. спиральной формы Spirillum-в т.ч. прямые, очень мелкие палочки Pasteurella, Brucella, Bordetella кишечные палочки-в т.ч. факультативные анаэробы Escherichia, Salmonella, Shigella,-в т.ч. облигатные аэробы Pseudomonas -в т.ч. облигатные анаэробы Bacteroides, Fusobacterium4.Без клеточных стенок Mycoplasma |

**12. Структура и химический состав бактериальной клетки. Особенности строения грамотрицательных и грамположительных бактерий**

Обязательными органоидами являются: ядерный аппарат, цитоплазма, цитоплазматическая мембрана.Необязательными (второстепенными) структурными элементами являются: клеточная стенка, капсула, споры, пили, жгутики. 1.В центре бактериальной клетки находится **нуклеоид**- ядерное образование, представленное чаще всего одной хромосомой кольцевидной формы. Состоит из двухцепочечной нити ДНК. Нуклеоид не отделен от цитоплазмы ядерной мембраной. 2.**Цитоплазма**- сложная коллоидная система, содержащая различные включения метаболического происхождения (зерна волютина, гликогена, гранулезы и др.), рибосомы и другие элементы белоксинтезирующей системы, плазмиды (вненуклеоидное ДНК), *мезосомы* (образуются в результате инвагинации цитоплазматической мембраны в цитоплазму, участвуют в энергетическом обмене, спорообразовании, формировании межклеточной перегородки при делении).3.**Цитоплазматическая мембрана** ограничивает с наружной стороны цитоплазму, имеет трехслойное строение и выполняет ряд важнейших функций- барьерную (создает и поддерживает осмотическое давление), энергетическую (содержит многие ферментные системы- дыхательные, окислительно- восстановительные, осуществляет перенос электронов), транспортную (перенос различных веществ в клетку и из клетки).4.**Клеточная стенка**- присуща большинству бактерий (кроме микоплазм, ахолеплазм и некоторых других не имеющих истинной клеточной стенки микроорганизмов). Она обладает рядом функций, прежде всего обеспечивает механическую защиту и постоянную форму клеток, с ее наличием в значительной степени связаны антигенные свойства бактерий. В составе - два основных слоя, из которых наружный- более пластичный, внутренний- ригидный.Основное химическое соединение клеточной стенки, которое специфично только для бактерий- *пептидогликан* (муреиновые кислоты). От структуры и химического состава клеточной стенки бактерий зависит важный для систематики признак бактерий- отношение к окраске по Граму. В соответствии с ним выделяют две большие группы- грамположительные (“грам+”) и грамотрицательные (“грам - “) бактерии. Стенка грамположительных бактерий после окраски по Граму сохраняет комплекс йода с *генциановым фиолетовым* (окрашены в сине- фиолетовый цвет), грамотрицательные бактерии теряют этот комплекс и соответствующий цвет после обработки и окрашены в розовый цвет за счет докрашивания фуксином.

Особенности клеточной стенки грамположительных бактерий.Мощная, толстая, несложно организованная клеточная стенка, в составе которой преобладают пептидогликан и тейхоевые кислоты, нет липополисахаридов (ЛПС), часто нет диаминопимелиновой кислоты.Особенности клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Клеточная стенка значительно тоньше, чем у грамположительных бактерий, содержит ЛПС, липопротеины, фосфолипиды, диаминопимелиновую кислоту. Устроена более сложно- имеется внешняя мембрана, поэтому клеточная стенка трехслойная. Капсула или слизистый слой окружает оболочку ряда бактерий. Выделяют *микрокапсулу*, выявляемую при электронной микроскопии в виде слоя микрофибрилл, и *макрокапсулу*, обнаруживаемую при световой микроскопии. Капсула является защитной структурой (прежде всего от высыхания), у ряда микробов- фактором патогенности, препятствует фагоцитозу, ингибирует первые этапы защитных реакций- распознавание и поглощение. У *сапрофитов* капсулы образуются во внешней среде, у патогенов- чаще в организме хозяина. Существут ряд методов окраски капсул в зависимости от их химического состава. Капсула чаще состоит из полисахаридов (наиболее распространенная окраска- по *Гинсу*), реже- из полипептидов.Жгутики. Подвижные бактерии могут быть скользящие (передвигаются по твердой поверхности в результате волнообразных сокращений) или плавающие, передвигающиеся за счет нитевидных спирально изогнутых белковых (*флагеллиновых* по химическому составу) образований- жгутиков. По расположению и количеству жгутиков выделяют ряд форм бактерий.

1.Монотрихи- имеют один полярный жгутик.

2.Лофотрихи- имеют полярно расположенный пучок жгутиков.

3.Амфитрихи- имеют жгутики по диаметрально противоположным полюсам.

4.Перитрихи- имеют жгутики по всему периметру бактериальной клетки.

Способность к целенаправленному движению (хемотаксис, аэротаксис, фототаксис) у бактерий генетически детерминирована. Фимбрии или реснички - короткие нити, в большом количестве окружающую бактериальную клетку, с помощью которых бактерии прокрепляются к субстратам (например, к поверхности слизистых оболочек). Таким образом, фимбрии являются *факторами адгезии и колонизации*.F- пили (фактор фертильности) - аппарат *конъюгации бактерий*, встречаются в небольшом количестве в виде тонких белковых ворсинок.

**14. Методы окраски бактерий (подробно методы Грама, Циля-Нельсена, сущность других методов).**

**ОКРАСКА ПО МЕТОДУ ГРАМА**.

1. На фиксированный мазок нанести карболово-спиртовой раствор генцианового фиолетового через полоску фильтровальной бумаги. Через 1-2 мин снять ее, а краситель слить. 2. Нанести р-р люголя на -2 мин (йод) 3. Обесцветить этиловым спиртом в течении 30-60 с до прекращения отхождения фиолетовых струек красителя. 4. Промыть водой 5. Докрасить водным р-ом фуксина в течении 1-2 мин, промыть водой, высушить и микроскопировать.

\* Грамположительные бактерии окр. в темно-фиолетовый цвет, грамотрицательные- в красный.

**ОКРАСКА ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА**

1. На фиксированный мазок нанести карболовый р-р фуксина через полоску фильтровальной бумаги и подогреть до появления паров в течении 3-5 мин 2. Снять бумагу, провыть мазок водой 3. Нанести 5% р-р серной кислоты или 3% р-р смеси спирта с хлороводородной кислотой на 1-2 мин для обесцвечивания. 4. Промыть водой 5. Докрасить мазок водным р-ом метиленового синего в течении 3-5 мин 6. Промыть водой, высушить и микроскопировать

\* Некислоустойчивые – обесцвечиваются и окр. метиленовым синим в голубой цвет, а кислоустойчивые остаются окрашенными фуксином в красный

**ОКРАСКА СПОР ПО АУЕСКИ**

1. На нефиксированный мазок нанести 0,5% р-р хлороводородной кис-ты и подогреть на пламени в течении 2-3 мин 2. Кислоту слить, препарат промыть водой, просушить и фиксировать над пламенем. Затем окрасить по Цилю-Нельсену.

\* Споры бактерий приобретают красный цвет, а вегетативные формы - синий.

**ОКРАСКА ПО МЕТОДУ НЕЙССЕРА**

1.На фиксированный мазок нанести ацетат синьки Нейссера на 2-3 мин 2. Добавить р-р Люголя на10-30 сек 3. Промыть препарат водой 4. Мазок докрасить водным раствором везувина или хрезоидина в течение 0,5-1 мин 5. Промыть препарат водой, высушить и микроскопировать

\* Зерна волютина окрашиваются в темно-миний цвет, цитоплазма – в желтый цвет

**ОКРАСКА ПО МЕТОДУ БУРРИ-ГИНСА**

1. Смешать каплю взвеси микробных клеток с каплей туши и при помощи стекла со шлифовальным краем сделать мазок таким же образом, как мазок из крови, высушить и фиксировать 2. на мазок нанести водный р-р фуксина на 1-2 мин 3. Промыть водой, высушить на воздухе и микроскопировать.

\* Бактерии окр. в красный цвет, а неокрашенные капсулы выделяются на черно-розовом фоне

**15. Морфология грибов.**

Грибы и простейшие имеют четко ограниченное ядро и относятся к эукариотам. Грибы крупнее бактерий, в эволюционном плане близки к растениям (наличие клеточной стенки, содержащей хитин или целлюлозу, вакуолей с клеточным соком, неспособность к перемещению, видимое движение цитоплазмы). Ядерный материал грибов отделен от цитоплазмы ядерной мембраной. *Дрожжевые* грибы образуют отдельные овальные клетки. *Плесневые* грибы формируют клеточные нитеподобные структуры- **гифы**. **Мицелий**- переплетение гифов- основная морфологическая структура. При вегетативном размножении образуются специализированные репродуктивные структуры- споры- *конидии*. Они могут располагаться в специализированных вместилищах- *спорангиях* (эндоспоры) или отшнуровываться от плодоносящих гиф (экзоспоры). Актиномицеты - формы бактерий, имеющие истинный, не имеющий перегородок мицелий. Мицелиальный (в виде ветвящихся нитей) рост этих грамположительных бактерий придает им внешнее сходство с грибами. Это сходство усиливается вследствие наличия у высших форм актиномицетов наружных неполовых спор, которые называются конидиями.В отличие от грибов, актиномицеты имеют прокариотическое строение клетки, не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы, размножаются только бесполым путем. Представители рода Mycobacterium, в который входят возбудители туберкулеза, являются кислотоустойчивыми микроорганизмами, плохо воспринимающими краски. Их высокая резистентность во внешней среде , кислотоустойчивость и ряд других свойств связан с особым составом клеточной стенки, большим содержанием липидов и воска.У представителей родов Actinomyces и Nocardia мицелий выражен в значительно большей степени, чем у микобактерий, однако в старых культурах они также проявляют тенденцию фрагментироваться на отдельные клетки неправильной формы. Микроорганизмы рода Actinomyces являются анаэробами, Nocardia - аэробами, многие из которых проявляют кислотоустойчивость. Микроорганизмы, относящиеся к высшим актиномицетам (рода Streptomyces, Micromonospora) образуют мицелий и размножаются наружными неполовыми спорами или конидиями. Обычным местом обитания для большинства из них является почва.

1) Архимицеты – наиболее примитивные, микроскопических размеров; зачаточный мицелий или нет мицелия; тело представляет собой голый комочек протоплазмы, который покрывается оболочкой в процессе превращения в спорангий; размножаются бесполым путем посредством подвижных спор – зооспор, развивающихся в спорангие. Явл. внутриклеточными паразитами низших и высших растений. Z.B. Ольпидиум Olpidium brassicae; Синхитриум Synchytrium endobioticum.

2) Фикомицеты – хорошо развитый одноклеточный, многоядерный мицелий; бесполое размножение происходит при помощи неподвижных спорангиеспор или подвижных зооспор, при половом процессе образуется зигота. Z.B. Фитофтора Phytophthora infenstans; Мукор Mucor; Ризопус Rhizopus/

3) Аскомицеты – сумчатые грибы, мицелий многоклеточный, состоит из многоядерных клеток. Бесполым путем размножаются при помощи конидий; при половом процессе образуются аскоспоры в сумках (асках). Голосумчатые – не образуют плодовые тела Z.B. эндомицес Enlomyces. Плодосумчатые - образуют плодовые тела Z.B. пенициллиум Penicillium; аспергилловые Aspergillus niger, awamori.

4) Базидиомицеты – бесполое размножение редко; основными органами размножения являются базидии с базидиоспорами. а) Одноклеточные базидии: базидии развиваются слоями на плодовых телах Z.B. шляпочные, трутовики, домовые грибы. б) Многоклеточные базидии – большинство не имеет плодовых тел; Z.B. головневые грибы; ржавчинные грибы. Явл. основной массой съедобных грибов р. Boletus, Вешенки, шампиньоны – немикаридные, не нуждаются в симбиозе с высшими растениями, могут выращиваться на экстрактах.

5) Несовершенные грибы – многоклет. грибы, половое размножение не обнаружено; боль-во размножается конидиями, некоторые образуют оидии, другие способны к почкованию или не имеют спец. органов размножения. Z.B. фузариум, ботритис, оидиум и др.

Применение: 1) экологическое (цикл С); 2) отрицательная роль: многие грибы вызывают биоразрушения, выделяя экзоферменты (резина, древесина), 3) биотехнологическое: получение орг. к-т, антибиотиков, сыров, ферментов.

**16. Морфология простейших.**

Имеют эукариотическое строение клетки и значительно более сложную функциональную и морфологическую организацию по сравнению с бактериями и грибами. Снаружи тело простейших покрывает эластичная и ригидная *пелликула*, образованная внешним слоем цитоплазмы. У некоторых видов клеточная мембрана может включать опорные фибриллы и даже минеральный скелет. Простейшие могут иметь несколько ядер. Многие простейшие способны активно двигаться за счет псевдоподий, жгутиков или ресничек. Жизненный цикл паразитических простейших нередко включает образование промежуточных форм в различных хозяевах. Основные классы простейших: саркодовые или амебы- наиболее просто устроенные простейшие, споровики (малярийные плазмодии, токсоплазмы, пневмоцисты, бабезии), жгутиконосцы (трихомонады, лейшмании), инфузории. Простейшие очень широко распространены, достаточно сказать, что малярийными плазмодиями и токсоплазмами в сумме поражено до трети населения земного шара. Всего известно около 7 тысяч видов простейших, патогенных для различных растений, животных, человека, непатогенных- во много раз больше. Простейших изучает наука *протозоология*.

**20. Ферменты бактерий. Использование ферментативной активности бак­терий при их идентификации**

Микроорганизмы синтезируют различные **ферменты**- специфические белковые катализаторы. У бактерий обнаружены ферменты 6 основных классов.

1.Оксидоредуктазы- катализируют окислительно- восстановительные реакции.

2.Трансферазы- осуществляют реакции переноса групп атомов.

3.Гидролазы- осущесвляют гидролитическое расщепление различных соединений.

4.Лиазы- катализируют реакции отщепления от субстрата химической группы негидролитическим путем с образованием двойной связи или присоединения химической группы к двойным связям.

5.Лигазы или синтетазы-обеспечивают соединение двух молекул, сопряженное с расщеплением пирофосфатной связи в молекуле АТФ или аналогичного трифосфата.

6.Изомеразы - определяют пространственное расположение групп элементов.

В соответствии с механизмами генетического контроля у бактерий выделяют три группы ферментов:

- *конститутивные*, синтез которых происходит постоянно;

*- индуцибельные*, синтез которых индуцируется наличием субстрата;

*- репрессибельные*, синтез которых подавляется избытком продукта реакции.

Ферменты бактерий делят на *экзо- и эндоферменты*. Экзоферменты выделяются во внешнюю среду, осуществляют процессы расщепления высокомолекулярных органических соединений. Способность к образованию экзоферментов во многом определяет *инвазивность* бактерий- способность проникать через слизистые, соединительнотканные и другие тканевые барьеры.

В бактериологии для дифференциации микроорганизмов по биохимическим свойствам основное значение часто имеют конечные продукты и результаты действия ферментов. В соответствии с этим существует микробиологическая (рабочая) классификация ферментов.

1.Сахаролитические.

2.Протеолитические.

3.Аутолитические.

4.Окислительно- восстановительные.

5.Ферменты патогенности (вирулентности).

Ферментный состав клетки определяется геномом и является достаточно постоянным признаком. Знание биохимических свойств микроорганизмов позволяет идентифицировать их по набору ферментов. Основные продукты ферментирования углеводов и белков- кислота, газ, индол, сероводород, хотя реальный спектр для различных микроорганизмов намного более обширный.Основные ферменты вирулентности- гиалуронидаза, плазмокоагулаза, лецитиназа, нейраминидаза, ДНК-аза. Определение ферментов патогенности имеет значение при идентификации ряда микроорганизмов и выявления их роли в патологии. Ряд ферментов микроорганизмов широко используется в медицине и биологии для получения различных веществ (аутолитические, протеолитические), в генной инженерии (рестриктазы, лигазы).

**27. Питательные среды и их классификация.**

**28. Требования, предъявляемые к питательным средам.**

Основные принципы культивирования микроорганизмов на питательных средах.

1.Использование всех необходимых для соответствующих микробов питательных компонентов.

2.Оптимальные температура, рН, rH2, концентрация ионов, степень насыщения кислородом, газовый состав и давление.

Микроорганизмы культивируют на питательных средах при оптимальной температуре в термостатах, обеспечивающих условия инкубации.

По температурному оптимуму роста выделяют три основные группы микроорганизмов.

1.Психрофилы- растут при температурах ниже +20 градусов Цельсия.

2.Мезофилы- растут в диапозоне температур от 20 до 45 градусов (часто оптимум- при 37 градусах С).

3.Термофилы- растут при температурах выше плюс 45 градусов.

Краткая характеристика питательных сред.

*По консистенции* выделяют жидкие, плотные (1,5- 3% агара) и полужидкие (0,3- 0,7 % агара) среды. *Агар-* полисахарид сложного состава из морских водорослей, основной отвердитель для плотных (твердых) сред. В качестве универсального источника углерода и азота применяют *пептоны*- продукты ферментации белков пепсином, различные *гидролизаты-* мясной, рыбный, казеиновый, дрожжевой и др.

*По назначению* среды разделяют на ряд групп:

- универсальные (простые), пригодные для различных нетребовательных микроорганизмов (мясо- пептонный бульон- МПБ, мясо- пептонный агар- МПА);

- специальные- среды для микроорганизмов, не растущих на универсальных средах (среда Мак- Коя на туляремию, среда Левенштейна- Иенсена для возбудителя туберкулеза);

- дифференциально- диагностические- для дифференциации микроорганизмов по ферментативной активности и культуральным свойствам ( среды Эндо, Плоскирева, Левина, Гисса);

- селективные (элективные)- для выделения определенных видов микроорганизмов и подавления роста сопутствующих- пептонная вода, селенитовая среда, среда Мюллера.

*По происхождению* среды делят на естественные, полусинтетические и синтетические.

**23. Рост и размножение бактерий. Фазы размножения.**

Бактериальные клетки размножаются в результате деления. Основные стадии размножения микробов в жидкой среде в стационарных условиях:

- лаг- фаза (начальная стадия адаптации с медленным темпом прирости биомассы бактерий);

- экспоненциальная (геометрического роста) фаза с резким ростом численности популяции микроорганизмов (2 в степеии n);

- стационарная фаза (фаза равновесия размножения и гибели микробных клеток);

- стадия гибели - уменьшение численности популяции в связи с уменьшением и отсутствием условий для размножения микроорганизмов (дефицит питательных веществ, изменение рH, rH2, концентрации ионов и других условий культивирования).

Данная динамика характерна для *периодических культур* с постепенным истощением запаса питательных веществ и накоплением метаболитов.

Если в питательной среде создают условия для поддержания микробной популяции в экспоненциальной фазе- это *хемостатные (непрерывные) культуры*.

Характер роста бактерий на плотных и жидких питательных средах: сплошной рост, образование колоний, осадок, пленка, помутнение.

Чистая культура- популяция одного вида микроорганизмов.

Основные принципы получения чистых культур: механическое разобщение, рассев, серийные разведения, использование элективных сред, особых условий культивирования (с учетом устойчивости некоторых микробов к определенным температурам, кислотам, щелочам, парциальному давлению кислорода, рН и мн.др).

**29. Особенности биологии вирусов.**

Слово “вирус” в переводе с латинского- яд (животного происхождения). Основные свойства вирусов (и плазмид), по которым они отличаются от остального живого мира.

1.Ультрамикроскопические размеры (измеряются в нанометрах). Крупные вирусы (вирус оспы) могут достигать размеров 300 нм, мелкие- от 20 до 40 нм. *1мм=1000мкм, 1мкм=1000нм.*

2.Вирусы содержат нуклеиновую кислоту только одного типа- или ДНК (*ДНК- вирусы)* или РНК (*РНК- вирусы).* У всех остальных организмов геном представлен ДНК, в них содержится как ДНК, так и РНК.

3.Вирусы не способны к росту и бинарному делению.

4.Вирусы размножаются путем воспроизводства себя в инфицированной клетке хозяина за счет собственной геномной нуклеиновой кислоты.

5.У вирусов нет собственных систем мобилизации энергии и белок- синтензирующих систем, в связи с чем вирусы являются *абсолютными внутриклеточными паразитами.*

6.Средой обитания вирусов являются живые клетки- бактерии (это вирусы бактерий или бактериофаги), клетки растений, животных и человека.

Все вирусы существуют в двух качественно разных формах: внеклеточной- **вирион** и внутриклеточной- **вирус.** Таксономия этих представителей микромира основана на характеристике вирионов- конечной фазы развития вирусов. Строение (морфология) вирусов.

1.*Геном вирусов* образуют нуклеиновые кислоты, представленные одноцепочечными молекулами РНК (у большинства РНК- вирусов) или двухцепочечными молекулами ДНК (у большинства ДНК- вирусов).

2.*Капсид* - белковая оболочка, в которую упакована геномная нуклеиновая кислота. Капсид состоит из идентичных белковых субъединиц- *капсомеров.* Существуют два способа упаковки капсомеров в капсид- спиральный (спиральные вирусы) и кубический (сферические вирусы).

*При спиральной симметрии* белковые субъединицы располагаются по спирали, а между ними, также по спирали, уложена геномная нуклеиновая кислота (нитевидные вирусы). *При кубическом типе симметрии* вирионы могут быть в виде многогранников, чаще всего- двадцатигранники - *икосаэдры.*

3.Просто устроенные вирусы имеют только *нуклеокапсид*, т.е. комплекс генома с капсидом и называются “голыми”.

4. У других вирусов поверх капсида есть дополнительная мембраноподобная оболочка, приобретаемая вирусом в момент выхода из клетки хозяина- *суперкапсид.* Такие вирусы называют “одетыми”.

Кроме вирусов, имеются еще более просто устроенные формы способных передаваться агентов - плазмиды, вироиды и прионы.

**30. Типы взаимодействия вируса с клеткой. Репродукция вирусов. Вирогения.**

Основные этапы взаимодействия вируса с клеткой хозяина.

1.Адсорбция- пусковой механизм, связанный со взаимодействием *специфических* рецепторов вируса и хозяина (у вируса гриппа- гемагглютинин, у вируса иммунодефицита человека- гликопротеин gp 120).

2.Проникновение- путем слияния суперкапсида с мембраной клетки или путем эндоцитоза (пиноцитоза).

3.Освобождение нуклеиновых кислот- “раздевание” нуклеокапсида и активация нуклеиновой кислоты.

4.Синтез нуклеиновых кислот и вирусных белков, т.е. подчинение систем клетки хозяина и их работа на воспроизводство вируса.

5.Сборка вирионов- ассоциация реплицированных копий вирусной нуклеиновой кислоты с капсидным белком.

6.Выход вирусных частиц из клетки, приобретения суперкапсида оболочечными вирусами.

Исходы взаимодействия вирусов с клеткой хозяина.

1.*Абортивный процесс*- когда клетки освобождаются от вируса:

- при инфицировании *дефектным* вирусом, для репликации которого нужен вирус- помощник, самостоятельная репликация этих вирусов невозможна ( так называемые вирусоиды). Например, вирус дельта (D) гепатита может реплицироваться только при наличии вируса гепатита B, его Hbs - антигена, аденоассоциированный вирус- в присутствии аденовируса);

- при инфицировании вирусом генетически нечувствительных к нему клеток;

- при заражении чувствительных клеток вирусом в неразрешающих условиях.

2.*Продуктивный процесс*- репликация (продукция) вирусов:

- *гибель (лизис) клеток* (цитопатический эффект)- результат интенсивного размножения и формирования большого количества вирусных частиц - характерный результат продуктивного процесса, вызванного вирусами с высокой цитопатогенностью. Цитопатический эффект действия на клеточные культуры для многих вирусов носит достаточно узнаваемый специфический характер;

- *стабильное взаимодействие*, не приводящее к гибели клетки (персистирующие и латентные инфекции) - так называемая *вирусная трансформация клетки.*

3.*Интегративный процесс*- интеграция вирусного генома с геномом клетки хозяина. Это особый вариант продуктивного процесса по типу стабильного взаимодействия. Вирус реплицируется вместе с геномом клетки хозяина и может длительно находиться в латентном состоянии. Встраиваться в ДНК- геном хозяина могут только ДНК- вирусы (принцип “ДНК- в ДНК”). Единственные РНК- вирусы, способные интегрироваться в геном клетки хозяина- ретровирусы, имеют для этого специальный механизм. Особенность их репродукции- синтез ДНК провируса на основе геномной РНК с помощью фермента обратной транскриптазы с последующим встраиванием ДНК в геном хозяина.

**31. Бактериофаги. Типы взаимодействия фага с бактериальной клеткой. Умеренные и вирулентные бактериофага. Лизогения.**

*Вирусы бактерий (бактериофаги).*

Естественной средой обитания фагов является бактериальная клетка, поэтому фаги распространены повсеместно (например, в сточных водах). Фагам присущи биологические особенности, свойственные и другим вирусам. Наиболее морфологически распространенный тип фагов характеризуется наличием головки- икосаэдра, отростка (хвоста) со спиральной симметрией (часто имеет полый стержень и сократительный чехол), шипов и отростков (нитей), т.е. внешне несколько напоминают сперматозоид.Взаимодействие фагов с клеткой (бактерией) строго специфично, т.е. бактериофаги способны инфицировать только определенные виды и *фаготипы* бактерий. Основные этапы взаимодействия фагов и бактерий.

1.Адсорбция (взаимодействие специфических рецепторов).

2.Внедрение вирусной ДНК (инъекция фага) осуществляется за счет лизирования веществами типа лизоцима участка клеточной стенки, сокращения чехла, вталкивания стержня хвоста через цитоплазматическую мембрану в клетку, впрыскивание ДНК в цитоплазму.

3.Репродукция фага.

4.Выход дочерних популяций.

Основные свойства фагов. Различают *вирулентные фаги*, способные вызвать продуктивную форму процесса, и *умеренные фаги*, вызывающие редуктивную фаговую инфекцию (редукцию фага). В последнем случае геном фага в клетке не не реплицируется, а внедряется (интегрируется) в хромосому клетки хозяина (ДНК в ДНК), фаг превращается в *профаг.* Этот процесс получил название *лизогении*. Если в результате внедрения фага в хромосому бактериальной клетки она приобретает новые наследуемые признаки, такую форму изменчивости бактерий называют *лизогенной (фаговой) конверсией.* Бактериальную клетку, несущую в своем геноме профаг, называют лизогенной, поскольку профаг при нарушении синтеза особого белка- репрессора может перейти в литический цикл развития, вызвать продуктивную инфекцию с лизисом бактерии. Умеренные фаги имеют важное значение в обмене генетическим материалом между бактериями- *в трансдукции* (одна из форм генетического обмена). Например, способностью вырабатывать экзотоксин обладают только возбудитель дифтерии, в хромосому которого интегрирован умеренный профаг, несущий *оперон* tox, отвечающий за синтез дифтерийного экзотоксина. *Умеренный фаг tox вызывает лизогенную конверсию нетоксигенной дифтерийной палочки в токсигенную.*

По спектру действия на бактерии фаги разделяют на :

- поливалентные (лизируют близкородственные бактерии, например сальмонеллы);

- моновалентные (лизируют бактерии одного вида);

- типоспецифические (лизируют только определенные фаговары возбудителя).

На плотных средах фаги обнаруживают чаще с помощью спот (spot) - теста (образование негативного пятна при росте колоний) или методом агаровых слоев (титрования по Грациа).

Практическое использование бактериофагов.

1.Для идентификации (определение фаготипа).

2.Для фагопрофилактики (купирование вспышек).

3.Для фаготерапии (лечение дисбактериозов).

4.Для оценки санитарного состояния окружающей среды и эпидемиологического анализа

**36. Плазмиды бактерий и их значение.**

*Функциональная классификация плазмид* основана на свойствах, которыми они наделяют бактерии. Среди них- способность продуцировать экзотоксины и ферменты, устойчивость к лекарственным препаратам, синтез бактериоцинов.

Основные категории плазмид.

1.F- плазмиды - донорские функции, индуцируют деление (от fertility - плодовитость). Интегрированные F - плазмиды- Hfr- плазмиды (высокой частоты рекомбинаций).

2.R- плазмиды (resistance) - устойчивость к лекарственным препаратам.

3.Col- плазмиды- синтез колицинов (бактериоцинов)- факторов конкуренции близкородственных бактерий (антогонизм). На этом свойстве основано колицинотипирование штаммов.

4.Hly- плазмиды- синтез гемолизинов.

5.Ent- плазмиды- синтез энтеротоксинов.

6.Tox- плазмиды- токсинообразование.

Близкородственные плазмиды не способны стабильно сосуществовать, что позволило объединить их по степени родства в Inc- группы (incompatibility- несовместимость).

Биологическая роль плазмид многообразна, в том числе:

- контроль генетического обмена бактерий;

- контроль синтеза факторов патогенности;

- совершенствование защиты бактерий.

Бактерии для плазмид- среда обитания, плазмиды для них- переносимые между ними дополнительные геномы с наборами генов, благоприятствующих сохранению бактерий в природе.

**34. Изменчивость бактерий. Генотип. Фенотип.**

*Генотип-* вся совокупность имеющихся у организма генов.

*Фенотип*- совокупность реализованных (т.е. внешних) генетически детерминированных признаков, т.е. индивидуальное (в определенных условиях внешней среды) проявление генотипа. При изменении условий существования фенотип бактерий изменяется при сохранении генотипа.

*Изменчивость у бактерий* может быть ненаследуемой (*модификационной)* и генотипической (*мутации, рекомбинации).*Временные, наследственно не закрепленные изменения, возникающие как адаптивные реакции бактерий на изменения окружающей среды, называются *модификациями* (чаще - морфологические и биохимические модификации). После устранения причины бактерии реверсируют к исходному фенотипу.Стандартное проявление модификации- распределение однородной популяции на две или более двух типов- *диссоциация.* Пример- характер роста на питательных средах: S- (гладкие) колонии, R- (шероховатые) колонии, M- (мукоидные, слизистые) колонии, D- (карликовые) колонии. Диссоциация протекает обычно в направлении S🡪 R. Диссоциация сопровождается изменениями биохимических, морфологических, антигенных и вирулентных свойств возбудителей.*Мутации*- скачкообразные изменения наследственного признака. Могут быть спонтанные и индуцированные, генные (изменения одного гена) и хромосомные (изменения двух или более двух участков хромосомы).Одновременно у бактерий имеются различные механизмы *репарации мутаций*, в том числе с использованием ферментов- эндонуклеаз, лигаз, ДНК- полимеразы.*Генетические рекомбинации-* изменчивость, связанная с обменом генетической информации. Генетические рекомбинации могут осуществляться путем *трансформации, трансдукции, конъюгации, слияния протопластов.*

1.Трансформация- захват и поглощение фрагментов чужой ДНК и образование на этой основе рекомбинанта.

2.Трансдукция- перенос генетического материала фагами (умеренными фагами- специфическая трансдукция).

3.Конъюгация- при непосредственном контакте клеток. Контролируется tra (transfer) опероном. Главную роль играют конъюгативные F- плазмиды.

Генетика вирусов.Геном вирусов содержит или РНК, или ДНК (РНК- и ДНК- вирусы соответственно). Выделяют позитивную (+) РНК, обладающую матричной активностью и соответственно- инфекционными свойствами, и негативную ( - ) РНК, не проявляющую инфекционные свойства, которая для воспроизводства толжна *транскрибироваться* (превращаться) в +РНК. Механизмы репродукции различных вирусов очень сложные и существенно отличаются. Основные их схематические варианты представлены ниже.

1. вирионная (матричная) +РНК 🡪 комплементарная -РНК (в рибосомах) 🡪 вирионная +РНК.

2. - РНК 🡪 вирусная (информационная) +РНК 🡪 - РНК (формируется на геноме зараженной клетки).

3. однонитевая ДНК: +ДНК 🡪 +ДНК -ДНК 🡪 +ДНК -ДНК +ДНК 🡪 +ДНК.

4. ретровирусная однонитевая РНК: РНК 🡪 ДНК (провирус) 🡪 РНК.

5. двунитевая ДНК: разделение нитей ДНК и формирование на каждой комплементарной нити ДНК. Генофонд вирусов создается и пополняется из четырех основных источников:

двух внутренних (мутации, рекомбинации) и двух внешних (включение в геном генетического материала клетки хозяина, поток генов из других вирусных популяций).

*Комплементация*- функциональное взаимодействие двух дефектных вирусов, способствующее их репликации и горизонтальной передаче.

*Фенотипическое смешивание*- при заражении клетки близкородственными вирусами с образованием вирионов с гибридными капсидами, кодируемыми геномами двух вирусов.

*Популяционная изменчивость* вирусов связана с двумя разнонаправленными процессами - мутациями и селекцией, связанными с внешней средой как индуктором мутаций и фактором стабилизирующего отбора. Гетерогенность вирусных популяций- адаптационный генетический механизм, способствующий пластичности (устойчивости, приспособляемости) популяций, фактор эволюции и сохранения видов во внешней среде.

Генофонд вирусных популяций сохраняется за счет нескольких механизмов:

- восстановления изменчивости за счет мутаций;

- резервирующих механизмов (возможность перехода любых, даже негативных мутаций в следующую генерацию)- комплементация, рекомбинация;

- буферных механизмов (образование дефектных вирусных частиц, иммунных комплексов и др.), способствующие сохранению вируса в изменяющихся внешних условиях.

**40. Нормальная микрофлора организма человека и ее значение. Дисбиозы. Дисбактериозы.**

Нормальная микрофлора - это совокупность микроорганизмов, населяющих различные участки тела здорового человека. Нормальная микрофлора формируется в процессе жизни человека при активном участии самого макроорганизма и различных сочленов биоценоза. Первичное заселение микробами организма, стерильного до рождения, происходит в процессе родов, а затем микрофлора формируется под влиянием окружающей ребенка внешней среды и прежде всего при контакте с ухаживающими за ним людьми. Огромную роль в становлении микрофлоры играет питание. Нормальная микрофлора и особенно микрофлора толстого кишечника оказывает существенное влияние на организм. Основные ее функции:

- защитная (антагонизм к другим, в том числе патогенным микробам);

- иммуностимулирующая (антигены микроорганизмов стимулируют развитие лимфоидной ткани);

- пищеварительная (прежде всего обмен холестерина и желчных кислот);

- метаболическая (синтез витаминов группы В- В1,2,6,12, К, никотиновой, пантотеновой, фолиевой кислот).

Дисбактериоз может возникать при:

1. Воздействие лучевой радиации
2. Сильные стрессовые ситуации
3. Шигеллез
4. Длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия. Необходимо принимать профилактические меры.

В результате разнообразных воздействий, снижающих естественную резистентность, при тяжелых инфекционных и соматических заболеваниях и особенно при нерациональном применении антибиотиков возникают *дисбактериозы.* Дисбактериоз- изменения количественного и качественного состава микрофлоры, главным образом кишечника. Чаще сопровождаются увеличением факультативно- анаэробной или остаточной микрофлоры (грамотрицательных палочек - кишечной палочки, протея, псевдомонад), стафилококков, грибов рода Candida. Эти микроорганизмы как правило устойчивы к антибиотикам и при подавлении нормофлоры антибиотиками и снижении естественной резистентности получают возможность беспрепятственно размножаться.

**41. Препараты, применяемые для восстановления нормальной микро­флоры (пробиотики, эубиотики).**

Пробиотики. Микроорганизмы, участвующие в симбиозе (бифидобактерии, кишечная палочка, лактобактерии). Представители микрофлоры здорового человека. В лиофилизированном виде могут включаться в пищевые добавки. Отвечают следующим свойствам:

-Непатогенные

-Нетоксичные

-Стабильные при хранении

Пребиотики. Ингредиенты, входящие в состав продуктов питания, стимулирующие рост и метаболическую активность микрофлоры кишечника. Пребиотик не должен подвергаться гидролитическому расщеплению в тонком кишечнике. (Бифидогенные факторы, лактогенные факторы)

Симбиотик – смесь пробиотика и пребиотика. Применение симбиотиков совместно с диетической добавкой будет способствовать приживанию в кишечнике живых бактериальных добавок

Биотерапевтические препараты. Живые микроорганизмы, обладающие терапевтическим эффектом. Их применяют для лечения и профилактики заболеваний. Диарея путешественника (эшерихиоз, вызванный ЭПКП), лучевая болезнь. Биотерапевтические препараты в отличие от пробиотиков должны приживаться и оказывать постоянный (перманентный) эффект. (Лактобактерин, бификол, бифидумбактерин с лактозой). Лиофилизированные или растворенные. Должны обладать способностью

* 1. Выживать в кислой среде
	2. Колонизировать слизистую
	3. Быть продуцентами антимикробных веществ (H2O2)

Бактериофаги. Стафилококковый, клебсиеллезный, коли-протейный, пио-бактериофаг. Эффект бактериофагов наблюдается непосредственно в очаге инфекции. Поэтому желательно вводить около очага инфекции. Можно промывать бактериофагами.

**42. Микрофлора воды. Санитарно-бактериологическое исследование во­ды: определение микробного числа, коли-индекса. 43. Микрофлора воздуха.**

Вода- древнейшее место обитания микроорганизмов. Пресноводные водоемы и реки отличаются богатой микрофлорой. Многие виды *галофильных* микробов обитает в морской воде, в том числе на глубинах в несколько тысяч метров. Численность микроорганизмов в воде в определенной степени связано с содержанием органических веществ. Серьезной экологической проблемой являются сточные воды, содержащие значительное количество микроорганизмов и органических веществ, не успевающих самоочищаться.

Санитарно- гигиеническое качество воды оценивается различными способами. Чаще определяют *коли- титр* и *коли- индекс,* а также *общее количество микроорганизмов* в мл. Коли- индекс- количество E.coli (кишечной палочки) в одном литре, коли- титр- наименьшее количество воды, в котором обнаруживается одна клетка кишечной палочки. Санитарно- эпидемиологическое значение определения в различных объектах микроорганизмов изучает санитарная микробиология. К числу ее основных принципов можно отнести индикацию (выявление) патогенов в объектах окружающей среды, к косвенным методам- выявление санитарно- показательных микроорганизмов, определение общей микробной обсемененности.

Вода имеет существенное значение в эпидемиологии кишечных инфекций. Их возбудители могут попадать с испражнениями во внешнюю среду (почву), со сточными водами- в водоемы и в некоторых случаях- в водопроводную сеть.

Воздух как среда обитания менее благоприятен, чем почва и вода- мало питательных веществ, солнечные лучи, высушивание. Главным источником загрязнения воздуха микроорганизмами является почва, меньше- вода. В видовом отношении преобладают кокки (в т.ч. сарцины), споровые бактерии, грибы, актиномицеты. Особое значение имеет микрофлора закрытых помещений (накапливается при выделении через дыхательные пути человека). Воздушно- капельным путем (за счет образования стойких аэрозолей) распространяются многие респираторные инфекции (грипп, коклюш, дифтерия, корь, туберкулез и др.).

Микробиологическая чистота воздуха имеет большое значение в больничных условиях (особо- операционные и другие хирургические отделения).

**55-58 Антибиотики**

Антибиотики могут быть разделены по происхождению, направленности и спектру действия, по механизму действия.

*По происхождению* антибиотики могут быть:

- бактериального (полимиксин, грамицидин);

- актиномицетного (стрептомицин, левомицетин, эритромицин);

- грибкового (пенициллин);

- растительного (рафанин, фитонциды);

- животного происхождения (интерфероны, лизоцим).

Больше всего известно антибиотиков актиномицетного происхождения. Актиномицеты- преимущественно почвенные микроорганизмы. В условиях большого количества и разнообразия почвенных микроорганизмов их антогонизм, в том числе с помощью выработки антибиотиков- один из механизмов их выживания.

*По спектру действия антибиотики разделяют на*:

- действующие преимущественно на грамположительную микрофлору- пенициллин, эритромицин;

- действующие преимущественно на грамотрицательную микрофлору- полимиксин;

- широкого спектра действия ( на грам-плюс и грам-минус флору)- стрептомицин, неомицин;

- противогрибковые- нистатин, амфотеррицин, леварин, низорал;

- противотуберкулезные- стрептомицин, канамицин;

- противоопухолевые- рифампицин;

- противовирусные- интерферон, зовиракс, ацикловир.

*Антибиотики разделяют по механизму действия:*

*-* ингибиторы синтеза пептикогликана клеточной стенки ( пенициллин, цефалоспорин, ванкомицин, ристомицин). Действуют на имеющих клеточную стенку растущие бактерии, не действуют на L- формы, покоящиеся формы бактерий;

- ингибиторы синтеза белка (стрептомицин, левомицетин, тетрациклин);

- ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, пуринов и аминокислот (налидиксовая кислота, рифампицин);

- ингибиторы синтеза мембраны и цитоплазматической мембраны грибов (нистатин, полимиксин).

Побочное действие антибиотиков.

*Для макроорганизма:*

- токсическое действие;

- дисбактериозы;

- аллергические реакции;

- иммунодепрессивное действие;

- эндотоксический шок.

*Для микроорганизмов :*

*-* формирование атипичных форм микробов;

- формирование антибиотикорезистентных и антибиотикозависимых форм микроорганизмов.

**60. Понятие об инфекции. Условия возникновения инфекционного про­цесса.**

*Инфекция*- совокупность всех биологических явлений и процессов, возникающих в организме при внедрении и размножении в нем микроорганизмов, результат взаимоотношений между макро- и микроорганизмом в виде адаптационных и патологических процессов в организме т.е. *инфекционного процесса.* Основные этапы инфекционного процесса.

1.*Адгезия*- прикрепление микроорганизма к соответствующим клеткам хозяина.

2.*Колонизация*- закрепление микроорганизмов в соответствующем участке.

3.*Размножение* (увеличение количества- мультипликация).

4.*Пенетрация*- проникновение в нижележащие слои и распространение инфекта.

5.Повреждение клеток и тканей (связано с размножением, пенетрацией и распространением инфекта).

Инфекционный процесс может быть:

*по длительности- острый и хронический.*

Динамика развития инфекционной болезни.

Инфекционные заболевания характеризуются цикличностью, сменой периодов.

1.*Инкубационный* *период*- от момента заражения до первых клинических признаков (процесс активного размножения возбудителя).

2.*Продромальный период* (предвестников) характеризуется общими неспецифическими проявлениями- недомоганием, головной болью, повышением температуры и другими симптомами преимущественно токсического генеза.

3.*Период развития (разгара)* болезни характеризуется типичными (специфическими) для данной инфекции клиническими проявлениями.

4.*Период реконвалесценции* (выздоровления). В качестве исхода болезни может наступить выздоровление, развиться носительство или летальный исход.

Инфекционное заболевание возникает не при каждом попадании патогенного микроорганизма в организм человека. Требуются определенные условия для реализации:

- *достаточная доза микроорганизмов* (понятие о *критических дозах*). Чума- несколько бактериальных клеток, дизентерия- десятки, для некоторых возбудителей- тысячи- сотни тысяч;

- *естественный путь проникновения*. Существует понятие о *входных воротах инфекции*, различных для различных групп инфекций- раневых, респираторных, кишечных, урогенитальных с различными механизмами заражения (глаза, кожа, дыхательные пути, желудочно- кишечный тракт, мочеполовая система и др.);

- *характеристики возбудителя*, его болезнетворные свойства, способность преодолевать защитные механизмы хозяина;

*- состояние организма хозяина* (наследственность- гетерогенность человеческой популяции по восприимчивости к инфекции, пол, возраст, состояние иммунной, нервной и эндокринной систем, образ жизни, природные и социальные условия жизни человека и др.).

*Патогенность* (“рождающий болезнь”)- способность микроорганизма вызвать заболевание. Это свойство характеризует видовые *генетические* особенности микроорганизмов, их генетически детерминированные характеристики, позволяющие преодолеть защитные механизмы хозяина, проявить свои патогенные свойства.

*Вирулентность* - *фенотипическое* (индивидуальное) количественное выражение патогенности (патогенного генотипа). Вирулентность может варьировать и может быть определена лабораторными методами (чаще- DL50- 50% летальная доза- количество патогенных микроорганизмов, позволяющая вызвать гибель 50% зараженных животных).

**61. Патогенность и вирулентность микроорганизмов. Факторы патогенности**.

Основные факторы патогенности микроорганизмов - адгезины, ферменты патогенности, подавляющие фагоцитоз вещества, микробные токсины, в определенных условиях- капсула, подвижность микробов. Вирулентность связана с *токсигенностью* (способностью образования токсинов) и *инвазивностью* (способностью проникать в ткани хозяина, размножаться и распространяться). Токсигенность и инвазивность имеют самостоятельный генетический контроль, часто находятся в обратной зависимости (возбудитель с высокой токсигенностью может обладать низкой инвазивностью и наоборот).

Патогенность - т.е. способность микроорганизма вызывать заболевание- более широкое понятие, чем паразитизм. Патогенными свойствами могут обладать не только паразитические виды микробов, но и свободно живущие, в т.ч. возбудители сапронозов (иерсинии, легионеллы и др.). Естественной средой для последних является почва и растительные организмы, однако они способны перестраивать свой метаболизм в организме теплокровных животных и оказывать патогенное действие.

*Адгезины и факторы колонизации-* чаще поверхностные структуры бактериальной клетки, с помощью которых бактерии распознают рецепторы на мембранах клеток, прикрепляются к ним и колонизируют ткани. Функцию адгезии выполняют *пили, белки наружной мембраны, ЛПС, тейхоевые кислоты, гемагглютинины вирусов.* Адгезия- пусковой механизм реализации патогенных свойств возбудителей.

*Факторы инвазии, проникновения в клетки и ткани хозяина.* Микроорганизмы могут размножаться вне клеток, на мембранах клеток, внутри клеток. Бактерии выделяют вещества, способствующие преодолению барьеров хозяина, их проникновению и размножению. У грамотрицательных бактерий это обычно белки наружной мембраны. К этим же факторам относятся ферменты патогенности.

*Ферменты патогенности*- это факторы агрессии и защиты микроорганизмов. Способность к образованию экзоферментов во многом определяет инвазивность бактерий- возможность проникать через слизистые, соединительнотканные и другие барьеры. К ним относятся различные литические ферменты- гиалуронидаза, коллагеназа, лецитиназа, нейраминидаза, коагулаза, протеазы.

**62. Токсины бактерий, их свойства.**

**63. Получение эндотоксинов и экзотоксинов.**

Важнейшими факторами патогенности считают *токсины*, которые можно разделить на две большие группы- *экзотоксины и эндотоксины*.

Экзотоксины продуцируются во внешнюю среду (организм хозяина), обычно белковой природы, могут проявлять ферментативную активность, могут секретировать как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Они обладают очень высокой токсичностью, термически нестойки, часто проявляют антиметаболитные свойства. Экзотоксины проявляют высокую иммуногенность и вызывают образование специфических нейтрализующих антител- *антитоксинов.* По механизму действия и точке приложения экзотоксины отличаются- цитотоксины (энтеротоксины и дерматонекротоксины), мембранотоксины (гемолизины, лейкоцидины), функциональные блокаторы (холероген), эксфолианты и эритрогенины. Микробы, способные продуцировать экзотоксины, называют *токсигенными.*

Эндотоксины высвобождаются только при гибели бактерий, характерны для грамотрицательных бактерий, представляют собой сложные химические соединения клеточной стенки (ЛПС)- подробнее смотри лекцию по химическому составу бактерий. Токсичность определяется липидом А, токсин относительно термостоек; иммуногенные и токсические свойства выражены более слабо, чем у экзотоксинов.

Наличие капсул у бактерий затрудняет начальные этапы защитных реакций- распознавание и поглощение (фагоцитоз). Существенным фактором инвазивности является подвижность бактерий, обусловливающая проникновение микробов в клетки и в межклеточные пространства.

Факторы патогенности контролируются:

- генами хромосомы;

- генами плазмид;

- генами, привнесенными умеренными фагами.

**102. Характеристика возбудителей дизентерии. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфического лечения и профилак­тика.**

В соответствии с антигенной структурой О- антигена и биохимическими свойствами известные серотипы шигелл разделяют на четыре вида или серогруппы - S.dysenteriae (серогруппа А), S.flexneri (серогруппа В), S.boydii (серогруппа С) и S.sonnei (серогруппа Д). Это неподвидные факультативно - анаэробные грамотрицательные палочки. Шигеллы по сравнению с другими кишечными бактериями биохимически малоактивны. Не образуют сероводород на трехсахарно - железном агаре, не ферментируют мочевину. У шигелл имеются О- и К- антигены. О- антигены имеют эпитопы различной специфичности - от общих для семейства энтеробактерий до типоспецифических. В классификации учитывают только термостабильные групповые (четыре группы или вида - А,В,С и Д) и типоспецифические (деление на серотипы). К термолабильным антигенам относятся К- антигены (они имеются в группах А и С) и фимбриальные антигены (у шигелл Флекснера они близки в антигенном отношении E.coli). Определение антигенной структуры необходимо для окончательной идентификации. Шигеллы достаточно устойчивы во внешней среде. Источник инфекции - человек с различными формами клинического проявления шигеллезов. Механизм заражения - фекально - оральный. Для различных видов шигелл характерны преобладающие пути передачи (контактно- бытовой - для S.dysenteriae, пищевой - для S.sonnei, водный - для S.flexneri). Главная биологическая характеристика шигелл - способность внедряться в эпителиальные клетки, размножаться в них и вызывать их гибель. Формирование очага в слизистой нисходящего отдела толстого кишечника (сигмовидная и прямая кишки) носит циклический характер: адгезия, колонизация, внедрение шигелл в цитоплазму энтероцитов, размножение, разрушение и отторжение эпителиальных клеток, выход шигелл в просвет кишечника, снова адгезия.

Наиболее типичные признаки дизентерии - понос, *тенезмы* (болезненные спазмы прямой кишки) и частые позывы, общая интоксикация. Характер стула определяется степенью поражения толстого кишечника. Постинфекционный иммунитет - прочный, типоспецифический. Лабораторная диагностика. Основной метод диагностики – бактериологический. Для серологической диагностики используют РПГА с групповыми эритроцитарными диагностикумами.

**103. Характеристика возбудителя холеры. Принципы лабораторной диаг­ностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Семейство Vibrionaceae объединяет подвижные, изогнутые палочковидные бактерии, обладающие полярными жгутиками. Для рода Vibrio характерны короткие прямые или изогнутые грамотрицательные палочки, подвижные, не образующие спор и капсул, хорошо растущие на обычных средах. Они ферментируют углеводы с образованием кислоты без газа, чувствительны к вибриостатику О/129. Можно культивировать при температуре от плюс 18 до 37о С, рН 8,6-9,0. Холерный вибрион имеет один полярный жгутик, часто напоминает запятую (*запятая Коха*). Важный диагностический признак - подвижность (определяют микроскопией по методу висячей или раздавленной капли). Морфологически изменчивы. Факультативный анаэроб. Холерный вибрион неприхотлив к питательным средам. Хорошо размножается на 1% щелочной (рН 8,6-9,0) пептонной воде. На плотных средах холерный вибрион образует гладкие стекловидные, прозрачные с голубоватым оттенком дисковидные колонии вязкой консистенции. Используют щелочной агар, желчно - солевой агар, щелочной агар с кровью. Холерный вибрион сбраживает с образованием кислоты без газа многие углеводы (глюкозу, сахарозу, маннозу, маннит, лактозу, левулезу, гликоген, крахмал). Холерный вибрион разлагает желатин, казеин, свертывает молоко и разлагает белковые препараты до индола и аммиака. У холерных вибрионов выделяют термостабильные О- антигены и термолабильные Н- антигены. По структуре О- антигенов выделено 139 серогрупп. Холерный вибрион может переходить из S- в R- форму, не агглютинироваться О- сывороткой. В связи с антигенной структурой для идентификации V.cholerae используют О- сыворотку, OR- сыворотку. Факторы патогенности холерного вибриона.

1. *Подвижность* (жгутики) и *хемотаксис*.2. *Ферменты* способствуют адгезии и колонизации, взаимодействию с эпителиальными клетками- муциназа (разжижает слизь), нейтаминидаза (взаимодействие с микроворсинками, создание посадочной площадки), лецитиназа и другие.3. *Эндотоксин* - термостабильный липополисахарид, схожий по структуре и свойствам с другими эндотоксинами грамотрицательных бактерий. 4. Экзотоксин - *холероген* - главный фактор патогенности, термолабильный белок.

Холера - кишечная инфекция. Основной источник - человек (больной или вибрионоситель), загрязненная вода. Способ заражения - фекально - оральный. Основной метод диагностики - бактериологический, включает выделение и идентификацию возбудителя. Материал для исследования - испражнения и рвотные массы, секционные материалы от погибших, пробы воды и смывы с объектов окружающей среды, пищевые остатки. Экспресс-диагностика – РИФ, ИФА, ПЦР. Имеются различные вакцины - убитая из сероваров Инаба и Огава, анатоксин холерогена, химическая бивалентная вакцина. Вакцины применяют только по эпидпоказаниям (низкая иммуногенность). Может проводиться антибиотикопрофилактика (превентивная терапия) тетрациклином и другими антибиотиками.

**104. Характеристика возбудителей брюшного тифа и паратифов. Прин­ципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Аэробы или факультативные анаэробы. Характерна отрицательная окраска по Граму. Хорошо растут на обычных питательных средах с мясным экстрактом. Аэробы или факультативные анаэробы. Характерна отрицательная окраска по Граму. Хорошо растут на обычных питательных средах с мясном экстрактом. Факультативные анаэробы, хорошо растут на простых питательных средах. Оптимум рН- 7,2-7,4, температуры - +37. Метаболизм - окислительный и бродильный. Сальмонеллы ферментируют глюкозу и другие углеводы с образованием кислоты и газа. Выделяют О-, Н- и К- антигены. К группе К- антигенов относят Vi- антигены (антигены вирулентности). Факторы патогенности.1.Факторы адгезии и колонизации.2. Способность к внутриклеточному паразитированию, препятствовать фагоцитозу, размножаться в клетках лимфоидной ткани выражены у возбудителей брюшного тифа, паратифов А и В, способствуя хроническому носительству.3.Эндотоксин (ЛПС).4. Термолабильные и термостабильные энтеротоксины.5. Цитотоксины.6. Существенное значение имеют плазмиды вирулентности и R- плазмиды.7. Vi - антиген ингибирует действие сывороточных и фагоцитарных бактериоцидных факторов. Основными факторами патогенности сальмонелл является их способность проникать в макрофаги и размножаться в лимфоидных образованиях собственно слизистого слоя тонкого кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы), а также продукция эндотоксина. *Проникшие через* рот сальмонеллы попадают в эпителиальные клетки двенадцатиперсной и тонкой кишки посредством эндоцитоза. Они легко проникают в эпителиальные клетки, но не размножаются здесь, а проходят и размножаются в лимфатическом аппарате тонкого кишечника. В отличие от других сальмонелл, возбудители брюшного тифа и паратифов, проникнув в кровоток, способны выживать и размножаться в фагоцитах. Основные пути передачи - пищевой и водный, реже - контактный. Основной метод - бактериологический. Для идентификации культур в РА используют поливалентные и моновалентные О-, Н- и Vi- антисыворотки.Применяют РА (реакцию Видаля) с О- и Н- диагностикумами и РПГА с применением поливалентных эритроцитарных диагностикумов, содержащих полисахаридные антигены серогрупп А,В,С,Д и Е и Vi- антиген. Лечение - антибиотики (левомицетин и др.). Часто выявляют резистентные к антибиотикам штаммы. Необходимо определять антибиотикорезистентность выделенных культур. Специфическая профилактика- Применяют химическую сорбированную брюшнотифозную моновакцину

**107. Характеристика возбудителя ботулизма. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Ботулизм - тяжелая пищевая токсикоинфекция, связанная с употреблением продуктов, зараженных C.botulinum, и характеризующаяся специфическим поражением центральной нервной системы. Свое название получила от лат. botulus - колбаса. Крупные полиморфные грамположительные палочки, подвижные, имеют перитрихиальные жгутики. Споры овальные, располагаются субтерминально. Токсин оказывает нейротоксическое действие. Токсин попадает в организм с пищей, хотя вероятно может накапливаться при размножении возбудителя в тканях организма. Токсин термолабильный, хотя для полной инактивации необходимо кипячение до 20 мин. Выделяют и идентифицируют возбудитель, однако наибольшее практическое значение имеет обнаружение ботулотоксина и определение его серотипа. Для выделения возбудителя пробы сеют на плотные среды и накопительную среду Китта - Тароцци (часть материала предварительно прогревают при +85о С).

Для изучения токсина проводят биопробы на белых мышах (одна группа - опытная и четыре контрольные со смесью материала и соответствующей антисыворотки - типа А,В,С и Е). Погибают все партии, кроме одной (с гомологичной типу токсина антисывороткой). Можно также определять токсин в РНГА с антительным диагностикумом. Лечение и профилактика. В основе - раннее применение антитоксических сывороток (поливалентных или при установлении типа - гомологичных). В основе профилактики - санитарно - гигиенический режим при обработке пищевых продуктов. Особенно опасны грибные консервы домашнего приготовления и другие продукты, хранящиеся в анаэробных условиях.

**120. Характеристика возбудителя столбняка. Принципы микробиологи­ческой диагностики столбняка. Распространение в окружающей сре­де. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Столбняк - острая раневая инфекция, характеризующаяся поражением *нейротоксином* двигательных клеток спинного и головного мозга, которое проявляется в виде судорог поперечно - полосатой мускулатуры. Болеют люди и сельскохозяйственные животные. Почва, особенно загрязненная испражнениями человека и животных, является постоянным источником заражения столбняком.

Возбудитель - C.tetani - крупная спорообразующая грамположительная палочка. Споры располагаются терминально (вид барабанной палочки), подвижна за счет жгутиков - перитрихов. Обязательный анаэроб. Споры обладают очень высокой устойчивостью. Антигенные свойства. Возбудитель имеет О- и Н- антигены.Факторы патогенности. Главный фактор - сильнейший экзотоксин. Выделяют две его основные фракции - тетаноспазмин (нейротоксин) и тетанолизин (гемолизин). Нейротоксин в центральную нервную систему проникает в области мионевральных синапсов, передается от нейрона к нейрону в области синапсов, накапливается в двигательных зонах спинного и головного могза, блокирует синаптическую передачу. Смерть наступает от паралича дыхательного центра, асфиксии (поражение мышц гортани, диафрагмы, межреберных мышц) или паралича сердца.

Лабораторная диагностика. Микробиологическая диагностика включает бактериоскопию исходных материалов, посев для выделения возбудителя и его идентификацию, обнаружение столбнячного токсина.Исследованию подлежит материал от больного (особенно в местах проникновения возбудителя в организм - из ран), трупа (кровь, кусочки печени и селезенки), перевязочный и шовный хирургический материал, пробы почвы, пыли и воздуха. Выделение возбудителя проводят по стандартной для анаэробов схеме, используя различные плотные и жидкие (среда Китта - Тароцци) среды, идентификацию - на основе морфологических, культуральных, биохимических и токсигенных свойств. Наиболее простой и эффективный метод микробиологической диагностики - биопроба на белых мышах. Одну группу заражают исследуемым материалом, вторую (контрольную) - после смешивания проб с антитоксической столбнячной сывороткой. При наличии столбнячного токсина опытная группа мышей погибает, контрольная - остается живой.Лечение и экстренная профилактика. Используют донорский противостолбнячный иммуноглобулин (антитоксин), антитоксическую сыворотку (350МЕ/кг), антибиотики (пенициллины, цефалоспорины). Для создания вакцинального иммунитета используют столбнячный анатоксин, чаще в составе АКДС вакцины (анатоксины столбняка, дифтерии и убитые коклюшные палочки).

**121. Характеристика возбудителей газовой гангрены. Принципы лабора­торной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Газовая гангрена - анаэробная поликлостридиальная (т.е. вызываемая различными видами клостридий) раневая (травматическая) инфекция. Основное значение имеет C.perfringens, реже - C.novyi, а также другие виды клостридий в стойких ассоциациях между собой, аэробными гноеродными кокками и гнилостными анаэробными бактериями. C.perfringens - нормальный обитатель кишечников человека и животных, в почву попадает с испражнениями. Является возбудителем раневой инфекции - вызывает заболевание при попадании возбудителя в анаэробных условиях в раны. Обладает высокой инвазивностью и токсигенностью. Инвазивность связана с выработкой гиалуронидазы и других ферментов, оказывающих разрушающее действие на мышечную и соединительную ткани. Главный *фактор патогенности - экзотоксин*, оказывающий гемо-, некро-, нейро-, лейкотоксическое и летальное воздействие. В соответствии с антигенной специфичностью экзотоксинов выделяют *серотипы* возбудителя. Наряду с газовой гангреной C.perfringens вызывает пищевые токсикоинфекции (в их основе - действие энтеротоксинов и некротоксинов). Особенности патогенеза. В отличии от гнойных заболеваний, вызываемых аэробами, при анаэробной инфекции преобладает не воспаление, а *некроз, отек, газообразование в тканях, отравление токсинами и продуктами распада тканей.* Клостридии - некропаразиты, активно создающие анаэробные условия и вызывающие некроз тканей, т.е. условия для своего размножения. Некроз мышечной и соединительной тканей - следствие некротоксического действия токсинов и ферментов, газообразование в тканях - результат ферментативной активности клостридий. Общее действие токсинов (общая интоксикация) проявляется преимущественно в нейротоксическом воздействии. Иммунитет - преимущественно антитоксический. Лабораторная диагностика включает бактериоскопию отделяемого ран, выделение и идентификацию возбудителя, выявление и идентификацию токсина в биопробах с использованием реакции нейтрализации специфическими антитоксическими антителами. Особенностью всех спорообразующих бактерий является устойчивость к нагреванию, что учитывается при лабораторной диагностике - исследуют прогретую и непрогретую пробы. При исследовании на клостридии одну (непрогретую) пробу засевают на жидкие среды (казеиновые или мясные) и плотные дифференциально - диагностические среды (Вильсон - Блера, Виллиса - Хоббса). Другие части исходного материала прогревают при +80 и +100о С в течение до 20 минут и засевают в жидкие накопительные среды. Выросшие культуры грамположительных палочек пересевают на плотные дифференциально - диагностические среды.

Среда Виллиса - Хоббса содержит кроме питательного агара, лактозу, индикатор, яичный желток и обезжиренное молоко. Дифференциация видов клостридий осуществляется по изменению цвета индикатора в красный (ферментация лактозы) и наличию вокруг колоний зоны (ореола) опалесценции (лецитиназная активность). Колонии C.perfringens окрашены в цвет индикатора и имеют ореол опалесценции. Профилактика и лечение. В основе предупреждения газовой гангрены - своевременная и правильная хирургическая обработка ран. При тяжелых ранениях вводят антитоксические сыворотки против основных видов клостридий по 10 тысяч МЕ, в лечебных целях - по 50 тысяч МЕ.

**111. Характеристика возбудителя дифтерии. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Выявление антитоксического иммунитета. Спе­цифическая профилактика и лечение.**

Дифтерия - острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста, которое характеризуется *интоксикацией* организма *дифтерийным токсином* и характерным *фибринозным (дифтеритическим) воспалением* в месте локализации возбудителя (phther - пленка). C.diphtheriae - тонкие полиморфные палочки с булавовидными концами, часто содержащие волютиновые включения, выявляемые окраской метиленовым синим или по Нейссеру. На простых средах коренебактерии дифтерии не растут. Они требуют сред с кровью или сывороткой крови (среды Леффлера, Ру), на которых рост отмечается уже через 10-12 часов, за это время сопутствующая (контаминирующая пробы) микрофлора полностью развиться не успевает. Наиболее оптимальны *теллуритовая среда и теллурит - шоколадный агар Маклеода.* У этого возбудителя выделяют *биотипы - gravis, mitis, intermedius,* отличающиеся по морфологии, антигенным и биохимическим свойствам, тяжести заболеваний у человека. Коринебактерии дифтерии ферментируют глюкозу, мальтозу. Отсутствие активности в отношении *сахарозы и мочевины -* важный дифференциальный признак среди дифтероидов. Обладают *цистеназной* активностью (расщепляют цистеин) - проба Пизу. Выделяют О- и К- антигены. Полисахаридные компоненты О- антигенов клеточной стенки обладают межродовыми свойствами, обусловливая неспецифические перекрестные реакции с микобактериями, актиномицетами (нокардиями). В серологической диагностике у людей чаще применяют РПГА, более чувствительную, чем РА. В настоящее время применяют также ИФА. Многие штаммы коринебактерий дифтерии (особенно нетоксигенные) обладают спонтанной агглютинабельностью и полиагглютинабельностью.

Токсигенные штаммы возбудителя дифтерии продуцируют сильный *экзотоксин.* Токсин вызывает необратимое блокирование удлинения полипептидной цепи, т.е. любого белкового синтеза. Поражаются в основном определенные системы: симпатико - адреналовая, сердце и кровеносные сосуды, периферические нервы. Отмечаются структурные и функциональные нарушения миокарда, демиелинизация нервных волокон, приводящая к параличам и парезам. Эпидемиология. Резервуар - человек (больной, реконвалесцент, бактерионоситель). Основной путь передачи - воздушно - капельный, сезонность - осенне - зимняя. Возбудитель хорошо сохраняется при низких температурах, высушенном состоянии (слюна, слизь, пыль). Лабораторная диагностика. Основной метод диагностики - бактериологический. Используют также ИФА с антитоксином, генетические зонды и ПЦР для выявления фрагмента А гена tox. Лечение. Используют антитоксическую противодифтерийную сыворотку, антибиотики и сульфаниламидные препараты. Профилактика. В основе - массовая иммунизация населения. Используют различные препараты, содержащие дифтерийный анатоксин - АКДС, АДС, АДС- М, АД и АД- М.

**112. Характеристика возбудителя коклюша. Принципы микробиологичес­кой диагностики. Препараты для специфической профилактики и ле­чения.**

Бордетеллы - мелкие коккобациллы, имеют форму овоидной палочки, грамотрицательны, неустойчивы во внешней среде. Основное значение имеют три вида. B.pertussis - возбудитель коклюша - острого инфекционного заболевания, сопровождающегося воспалением гортани, трахеи и бронхов и приступообразным кашлем. Бордетеллы требовательны к средам, особенно возбудитель коклюша. Для первичной изоляции этих гемофильных микроорганизмов используют картофельно - глицериновый агар с добавлением крови (среду Борде - Жангу) или казеиново - угольный агар (КУА). На кровяных средах возбудитель коклюша вызывает образование мелких колоний металлического оттенка с потемнением сред, на КУА - буровато - коричневое окрашивание колоний. Антигенный состав. Имеются общие (родовые) и специфические (видовые) антигены. Видоспецифическими являются соматические О- антигены (агглютиногены), выявляемые в РА. Факторы патогенности. Главный фактор - термолабильный *экзотоксин* белковой природы, обладающий тропизмом к нервной и сосудистой системе. Имеется термостабильный *эндотоксин*, обладающий токсическими и сенсибилизирующими свойствами. Трахеальный *цитотоксин* вызывает повреждение мерцательного эпителия. Бактерии продуцируют гиалуронидазу, лецитиназу, плазмокоагулазу. Эпидемиология. Источник инфекции при коклюше и паракоклюше - больные типичными и стертыми формами инфекции. Механизм заражения - воздушно - капельный. Возбудитель, попавший на слизистую оболочку дыхательных путей, размножается, выделяет экзо- и эндотоксины, некротизирует слизистую, раздражают кашлевые рецепторы и кашлевой центр продолговатого мозга, вызывает спазматические приступы кашля.

Лабораторная диагностика. Посев проводят методом “кашлевых пластинок” или материал берут заднеглоточным тампоном с посевом на агар Борде - Жангу и КУА. Идентификация выделенных культур проводится по морфологическим и культуральным свойствам, а также в РА со специфическими сыворотками. Для экспресс - диагностики и идентификации применяют метод флюоресцирующих антител. Для серологической диагностики используют различные методы - РА, РСК, РПГА с исследованием парных сывороток, взятых в динамике инфекционного процесса. Лечение. В основе лечения - антибактериальная терапия антибиотиками (гентамицин, ампициллин и др.). *Для вакцинации* используют убитые бордетеллы I фазы. В вакцине АКДС имеется коклюшный компонент (20 млрд микробных тел/ мл).

**110. Характеристика возбудителей туберкулеза. Принципы микробиологической диагностики туберкулеза. Туберкулин и его использование. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

*Mycobacterium tuberculosis (палочка Коха)*. Это тонкие прямые или слегка изогнутые палочки с зернистыми образованиями в цитоплазме, могут встречаться кокковидные структуры, L - формы. Кислотоустойчивы (высокое содержание липидов и миколовой кислоты в клеточной стенке). Имеют кислотолабильные гранулы (зерна Муха) в цитоплазме. Грамположительны, плохо красятся анилиновыми красителями, по *Цилю - Нильсену* они окрашиваются в ярко - красный цвет. Растут в аэробных и факультативно - анаэробных условиях. Растут очень медленно - в течении нескольких недель. На плотных средах рост отмечается на 15-40 сутки в виде сухого морщинистого налета кремового цвета (R- формы), колонии по виду напоминают цветную капусту. Палочка Коха устойчива во внешней среде, в высохших биосубстратах сохраняется до нескольких недель. Главный фактор - токсичный гликолипид - *“корд - фактор”*, легко выявляемый при культивировании на жидких средах. Корд - фактор оказывает токсическое действие на ткани, а также блокирует окислительное фосфорилирование в митохондриях макрофагов. В антигенном отношении M.tuberculosis имеет наибольшее сходство с M.bovis и M.microti. Имеются перекрестно - реагирующие антигены с коринебактериями, актимомицетами. Для идентификации микобактерий антигенные свойства практически не используют. Основными путями заражения являются воздушно - капельный и воздушно - пылевой. Основным источником заражения является больной туберкулезом человек. Наиболее часто заражение происходит через дыхательные пути. Попавшие в организм микобактерии захватываются альвеолярными и легочными макрофагами. В месте попадания может развиться *первичный аффект (бронхопневмонический фокус).* Далее возбудитель транспортируется в регионарные лимфоузлы, вызывая воспалительную реакцию - лимфангоит и лимфаденит. Иммунопрофилактика включает внутрикожное введение аттенуированного штамма B.bovis, известного как бацилла Кальметта - Жерена (БЦЖ). В России вакцинацию проводят новорожденным (на 5-7 дни жизни), ревакцинацию - в 7-12-17-22 лет и более старших возрастах при отрицательной пробе Манту. Лабораторная диагностика. Применяют микроскопические, бактериологические, биологические, аллергологические, серологические и молекулярно - генетические методы.

**105. Кишечная палочка и ее значение для микроорганизма. Принципы микробиологической диагностики заболеваний, вызываемых кишеч­ной палочкой.**

Эшерихии входят в состав микрофлоры толстого кишечника млекопитающих, птиц, пресмыкающихся и рыб. На жидких средах E.coli дает диффузное помутнение, на плотных средах образует S- и R- формы колоний. Кишечная палочка в большинстве случаев ферментирует углеводы (глюкозу, лактозу, маннит, арабинозу, галактозу и др.) с образованием кислоты и газа, образует индол, но не образует сероводород, не разжижает желатин. Среди поверхностных антигенов выделяют полисахаридные О- антигены, жгутиковые Н- антигены и капсульные полисахаридные К- антигены. *Энтеротоксигенные E.coli* имеют высокомолекулярный термолабильный токсин, схожий по действию с холерным, вызывают холероподобную диарею. *Энтероинвазивные кишечные палочки* способны проникать и размножаться в клетках эпителия кишечника. Вызывают профузную диарею с примесью крови и большим количеством лейкоцитов. *Энтеропатогенные E.coli* - основные возбудители диареи у детей. В основе поражений - адгезия бактерий к эпителию кишечника с повреждением микроворсинок. Характерна водянистая диарея и выраженное обезвоживание. *Энтерогеморрагические кишечные палочки* вызывают диарею с примесью крови (геморрагический колит), гемолитико - уремический синдром (гемолитическая анемия в сочетании с почечной недостаточностью). Наиболее частый серотип энтерогеморрагических кишечных палочек - О157: Н7. Эпидемиология. Основной механизм распространения диареегенных кишечных палочек - фекально - оральный. Лабораторная диагностика. Основным подходом является выделение чистой культуры на дифференциально - диагностических средах и ее идентификация по антигенным свойствам. Ставят РА с набором поливалентных ОК (к О- и К- антигенам) сывороток, затем - адсорбированных О- сывороток и прогретыми при 100 градусах Цельсия (для разрушения К- антигенов) культурами.

**122. Характеристика возбудителя сибирской язвы. Принципы лаборатор­ной диагностики сибирской язвы. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Возбудитель сибирской язвы - Bacillus anthracis относится к роду Bacillus семейства Bacillaceae (к бациллам). Крупная грамположительная палочка, часто с закругленными концами. В отличии от других бацилл - неподвижна, хорошо окрашивается анилиновыми красителями. В клинических материалах расположены парами или в виде коротких цепочек, окруженных общей капсулой. На средах возбудитель образует длинные цепочки в виде “*бамбуковой трости*”. На агаре, содержащем пенициллин, происходит разрушение клеточных стенок, образуются шаровидные протопласты в виде цепочек (“*жемчужное ожерелье*”). Возбудитель растет в аэробных и факультативно - анаэробных условиях. Температурный оптимум +37о С, рН -7,2-7,6. Растет на простых питательных средах, в т.ч. на картофеле, настое соломы, экстрактах злаковых и бобовых культур. B.anthracis биохимически высоко активна. Она ферментирует с образованием кислоты без газа глюкозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, образует сероводород, свертывает и пептонизирует молоко. Выделяют три основных группы антигенов - капсульный антиген, токсин (кодируются плазмидами, при их отсутствии штаммы авирулентны), соматические антигены. *Капсульные антигены* отличаются по химической структуре от К- антигенов других бактерий, полипептидной природы, образуются преимущественно в организме хозяина.

*Соматические антигены* - полисахариды клеточной стенки, термостабильны, долго сохраняются во внешней среде, трупах. Выявляют их в реакции термопреципитации Асколи. *Токсин* включает протективный антиген (индуцирует синтез защитных антител), летальный фактор, отечный фактор.

Сибирская язва - зоонозная инфекция. Основной источник для человека - травоядные животные. Их заражение происходит преимущественно алиментарным путем, споры длительно сохраняются в почве и заглатываются животными преимущественно с кормами, травой. Основные формы клинического проявления зависят от входных ворот инфекции - кожная (карбункул), кишечная, легочная, септическая. Характерна высокая летальность (меньше при кожной форме). Лабораторная диагностика. Материал для исследования от больных зависит от клинической формы. При кожной форме исследуют содержимое пузырьков, отделяемое карбункула или язвы, при кишечной - испражнения и мочу, при легочной - мокроту, при септической - кровь. Исследованию подлежат объекты внешней среды, материал от животных, пищевые продукты: *Бактериоскопический метод,* Основной метод – *бактериологический,* серологические тесты, аллергическая проба с антраксином, для выявления соматического антигена - реакция Асколи. Лечение. Применяют противосибиреязвенный иммуноглобулин, антибиотики (пенициллины, тетрациклины и др.). Профилактика. Применяют живую споровую безкапсульную вакцину СТИ, протективный антиген.

**108. Характеристика возбудителей бруцеллеза. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лече­ния.**

Род объединяет мелкие неподвижные палочки или коккобациллы, обладающие значительным полиморфизмом. Аэробы, оптимум температуры около +37о С, рН - 6,6- 7,4. Факультативные внутриклеточные паразиты, хорошо окрашиваемые анилиновыми красителями. Лучше растут на обогащенных средах сложного состава с добавлением крови или сыворотки крови, глюкозы, глицерина. Бруцеллы имеют общий соматический *родоспецифический антиген*, поэтому бруцеллы разных видов дают перекрестную агглютинацию. Два *главных поверхностных антигена* - А (преобладает у B.abortus) и М (преобладает у B.melitensis) встречаются в различных количественных соотношениях у различных видов бруцелл. Для их идентификации используют соответствующие антисыворотки. Бруцеллы имеют поверхностный L- антиген (сходен с Vi- антигенами сальмонелл). Бруцеллы ферментируют углеводы, однако при дифференциации на виды и биотипы используют ряд дополнительных признаков, в т.ч. способность расти на средах в присутствии обладающих бактериостатическим действием на отдельные виды бруцелл красителей (основной фуксин, тионин, сафранин), выделять сероводород, образовывать ферменты (уреазу, фосфатазу, каталазу), окислять различные аминокислоты. Эпидемиологические особенности. Бруцеллез - зооноз преимущественно сельскохозяйственных и домашних животных. Человек инфицируется от животных или при контакте с инфицированным сырьем животного происхождения. Возбудитель может внедряться в организм человека через поврежденную кожу, слизистые дыхательных путей (аэрогенно) и желудочно - кишечного тракта (алиментарным путем), при заносе возбудителя на конъюнктиву глаза. Пути заражения - контактный, алиментарный и аспирационный. Бруцеллы обладают относительно высокой устойчивостью во внешней среде. Патогенез и факторы патогенности. Патогенность бруцелл связана с наличием *эндотоксина, гиалуронидазы* и *других ферментов,* наличием *низкомолекулярных продуктов*, способствующих подавлению фагоцитоза и окислительного взрыва в макрофагах, наличием *аллергизирующих субстанций.* Лабораторная диагностика осуществляется с использованием бактериологических методов, биопробы, серологических реакций, аллергической пробы Бюрне, генетических методов. Материалом для бактериологических исследований служат кровь, костный мозг, грудное молоко (у кормящих), моча, околосуставная жидкость. На практике чаще используют различные серологические методы диагностики: - развернутую реакцию агглютинации Райта - основной метод и ускоренные микрометоды на стекле - агглютинации (Хеддельсона), роз- бенгал, латекс - агглютинации; - реакцию Кумбса - для выявления неполных антител с применением антиглобулиновой сыворотки; - РНИФ, РПГА с антигенным эритроцитарным диагностикумом, ИФА. Специфическая профилактика. В очагах козье - овечьего бруцеллеза применяют живую бруцеллезную вакцину ЖБВ. Разработана химическая бруцеллезная вакцина, которая отличается от живой вакцины более низкой реактогенностью.

**115. Характеристика возбудителя чумы. Принципы лабораторной диаг­ностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

*Y. pestis* вызывает чуму. Y.pestis неподвижны, имеют капсулу. Y.pestis более однородна в антигенном отношении, имея капсульный антиген (фракция I), антигены T, V - W, белки плазмокоагулазы, фибринолизина, наружной мембраны и др. Чумной микроб выделяет бактериоцины (пестицины), оказывающие бактерицидное действие на псевдотуберкулезный микроб и штаммы кишечной палочки. Факультативные анаэробы. Температурный оптимум от +25 до + 28 градусов Цельсия, pH - близкая к нейтральной. Хорошо культивируются на простых питательных средах. Ферментируют большинство углеводов без образования газа. Температура +37С - селективная для образования капсулы у Y.pestis.

Все виды иерсиний имеют О - антиген (эндотоксин), схожий с О - антигенами других грамотрицательных бактерий и токсичный для человека и животных. Возбудитель чумы обладает наибольшим патогенным потенциалом среди бактерий. Он подавляет функции фагоцитарной системы, поскольку подавляет окислительный взрыв в фагоцитах и беспрепятственно в них размножается. Факторы патогенности контролируются плазмидами трех классов. В патогенезе выделяют три основных стадии - лимфогенного заноса, бактеремии, генерализованной септицемии. Чума чаще протекает в бубонной, легочной и кишечной формах. Наиболее опасны больные легочной чумой, которые выделяют с мокротой огромное количество возбудителя). Чума - классический природноочаговый зооноз диких животных. Основные носители в природе - сурки, суслики, песчанки, пищухи, в антропургических (городских) условиях - крысы (чума портовых городов). Бактериологической диагностикой чумы могут заниматься только специализированные лаборатории противочумных станций и институтов (1 группа патогенности). Методами экспресс - выявления антигена являются МФА, РПГА с эритроцитарным дагностикумом, сенсибилизированным моноклональными антителами к капсульному антигену, ИФА, РНАТ. Для серологической диагностики может использоваться ИФА, РНАГ, ИФА. Специфическая профилактика. рименяется в очагах чумы. Используется живая ослабленная вакцина из штамма EV. Имеется сухая таблетированная вакцина для перорального применения. Для оценки иммунитета к чуме (естественного постинфекционного и вакцинального) может применяться внутрикожная аллергическая проба с *пестином*.

**117. Характеристика возбудителя сифилиса. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Препараты для лечения сифилиса.**

Наиболее известный патогенный для человека вид - T. pallidum (бледная трепонема), подвид T. pallidum pallidum - возбудитель *сифилиса.* Возбудитель сифилиса имеет спиралевидную форму с одинаковыми по высоте завитками (более 10). Характер подвижности - плавные винтообразные и сгибательные движения (Treponema -с лат. - сгибающаяся нить). По Романовскому - Гимзе окрашиваются в бледно - розовый цвет (pallidum - с лат.- бледная). Легко выявить при помощи темнопольной микроскопии и после инпрегнации серебром. Бледная трепонема чрезвычайно прихотлива к условиям культивирования и не способна длительно расти на питательных средах. Отличается очень медленным темпом размножения. В лабораторных условиях можно культивировать на кроликах, заражая их интратестикулярно. Трепонемы имеют перекрестно - реагирующие антигены с другими спирохетами (боррелиями, лептоспирами). Антиген Вассермана - фосфолипид, входящий в состав митохондриальных мембран (кардиолипин). Его получают из бычьего миокарда - ткани, богатой митохондриями. Благодаря антигенной общности с тканевыми фосфолипидами, антитела к кардиолипину трепонем реагируют с тканевым (митохондриальным) кардиолипином. Развитие сифилиса определяется двумя основными механизмами - склонностью к генерализации (высокая инвазивность) и периодической активизацией длительно персистирующего в организме возбудителя (“выход из засады”). Из-за неустойчивости возбудителя во внешней среде заражение происходит при прямых контактах ( в подавляющем большинстве случаев половым путем). Проникая через слизистые оболочки и незначительные повреждения кожи, возбудитель быстро проникает в ткани, распространяется лимфогенно и далее - гематогенно (генерализация). Первые признаки болезни (*первичный сифилис)* возникает после инкубационного периода (в среднем 3 - 4 недели). В месте внедрения (первичной инвазии) происходит размножение возбудителя и возникает *твердый шанкр* - плотный безболезненный красноватый узелок, превращающияся в язву. *вторичный сифилис-*аблюдаются поражения кожи и слизистых (вторичные сифилиды, в которых находится большое количество трепонем), поражения внутренних органов, лимфоузлов, костей, суставов и мн.др. *третичный сифилис*.-Он характеризуется формированием очагов гранулематозного воспаления - *гумм*, содержащих мало трепонем (практически не заразных). Распад гумм приводит к разрушению костных и мягких тканей и поражению жизненно важных органов. Лабораторная диагностика. при первичном и вторичном сифилисе возбудитель можно обнаружить в очагах поражений микроскопией. Более оптимальны для выявления бледных трепонем *темнопольная и иммунолюминесцентная микроскопия*. Основные методы диагностики - *серологические*, т.е. выявление сывороточных антител. Применяют РСК с кардиолипиновым и трепонемным антигеном, флоккуляционные пробы (микроагглютинационный тест на кардиолипиновые антитела), РНГА. Более специфичными и чувствительными тестами являются тесты, основанные на непрямой иммунофлюоресценции (РИФ), реакция иммобилизации бледной трепонемы, ИФА на основе рекомбинантных белков трепонем. Существенное значение для определения активности процесса имеет определение *антитрепонемных IgM – антител.* Лечение.Чаще применяют депонированные пенициллины с пролонгированным действием, при непереносимости - макролиды, тетрациклины, цефалоспорины. Специфической профилактики не существует.

**123. Возбудители хламидиоза. Принципы лабораторной диагностики. Профилактика и лечения.**

Представители семейства Chlamydiaceae (хламидии) являются патогенными облигатными внутриклеточными бактериями, паразитирующими в чувствительных клетках теплокровных (млекопитающих, птиц, человека и др.). Chlamydophila psittaci вызывает *орнитоз* и *зоонозные хламидиозы.* Клеточный цикл развития хламидий имеет две основных формы - *элементарные тельца* (ЭТ) - инфекционная форма и *ретикулярные тельца* (РТ) - вегетативная форма. Кроме того, хламидии способны образовывать L - формы, персистентные формы. Хламидии не растут на питательных средах самого сложного состава (это сближает их по свойствам с риккетсиями и особенно - с вирусами), для их культивирования могут быть использованы лабораторные животные и куриные эмбрионы (биопроба). Способны самостоятельно синтезировать нуклеиновые кислоты, некоторые белки и липиды. Являются энергетически зависимыми от хозяина эндопаразитами. 1. Выделяют *поверхностный родоспецифический антиген* (ЛПС), локализующийся на наружной мембране клеточной стенки. 2. МОМР - *главный белок наружной мембраны* несет функцию структурного белка и *порина*. Детерминанты патогенности.1. Эндотоксин (липополисахарид), подобный эндотоксинам грамотрицательных бактерий.2. Экзотоксины - термолабильные субстанции.3. Антигены клеточной поверхности, подавляющие защитные реакции.Факторы патогенности хламидий препятствуют фагосомо - лизосомальному слиянию в фагоцитах. Среди используемых методов:

- *РСК* - достаточно специфичный, но мало чувствительный метод;

- *РНГА* - более эффективный метод для диагностики текущего инфекционного заболевания;

- *ИФА* - наиболее чувствительный метод серологической диагностики. Некоторые варианты тест - систем ИФА позволяют дифференцировать C.pneumoniae от хламидий других видов;

- *РНИФ* - обладает наибольшей степенью видоспецифичности. Лечение и профилактика.

Хламидии - внутриклеточные паразиты. Применяют антибактериальные препараты, проникающие в клетки, чаще доксициклин или сумамед (азитромицин). Эффективных методов специфической профилактики нет.

**131. Характеристика вирусов гриппа. Принципы лабораторной диагнос­тики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Ортомиксовирусы - вирусы гриппа А, В, С. Ортомиксовирусы являются оболочечными (суперкапсидными, “одетыми”) вирусами, средний размер вирионов - от 80 до 120 нм. Вирионы имеют сферическую форму. Геном представлен однонитевой сегментированной (фрагментированной) *негативной РНК*. Вирион имеет *суперкапсид*, содержащий выступающие над мембраной в виде выступов (шипов) два гликопротеида - *гемагглютинин (HA)* и *нейраминидазу (NA).* Классификация вирусов гриппа основана на отличиях нуклеопротеиновых антигенов ( деление на вирусы А, В и С) и поверхностных белков HA и NA. Репликация ортомиксовирусов первично реализуется в цитоплазме инфицированной клетки, синтез вирусной РНК осуществляется в ядре. Возбудитель реплицируется в эпителии верхних дыхательных путей, вызывает гибель клеток. Вирусы и продукты распада клеток попадают в кровь, вызывают интоксикацию и повышение температуры тела. Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров и кровоизлияниями (от точечных до обширных геморрагий) в бронхах, трахее, легких, миокарде, различных паренхиматозных органах. Вирус обладает выраженным действием на иммунную систему - вызывает транзиторный иммунодефицит с элементами аутоиммунопатологии. Частое следствие этого - присоединение вторичных вирусных и бактериальных осложнений. Постинфекционный иммунитет носит типоспецифический характер. Главную роль имеют вируснейтрализующие (против гемагглютинина и нейраминидазы) антитела - сывороточные IgG и секреторные IgAs, клеточные иммунные реакции. Лабораторная диагностика.Материал для выявления возбудителя - отделяемое носоглотки. *Вирусологические методы* - заражение культур клеток или куриных эмбрионов. *Экспресс - индикация -* выявление антигена вируса в цитоплазме эпителиальных клеток носа и носоглотки при исследовании мазков - отпечатков методом флюоресцирующих антител (МФА), а также в ИФА и РНК - зондами. *Серологическая диагностика -* выявление антител и нарастания титров антител в динамике (исследование парных сывороток) - в РТГА, РСК, ИФА, в т.ч. ИФА - выявление специфических IgAs- антител в слюне. Лечение и специфическая профилактика.

В лечебных целях рекомендуют производные амантадина (рементадин), дибазол и различные индукторы интерферона, интерферон, противогриппозный иммуноглобулин. Существует целый ряд вакцин против гриппа. Их основные типы :- живая ослабленная (аттенуированная) вакцина, более иммуногенная и реактогенная;- убитая (инактивированная) цельновирионная;- субъединичные вакцины (содержат HA и NA);- расщепленные и дезинтегрированные (различными детергентами, например).

**132. Характеристика возбудителя кори. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Вирус кори - представитель рода Morbillivirus семейства парамиксовирусов. По морфологии существенно не отличается от других представителей семейства. У него отсутствует нейраминидаза. Обладает гемагглютинирующей, гемолитической и симпластической активностью. Вирус имеет гемагглютинин, гемолизин (F), нуклеопротеид (NP) и матричный белок, отличающиеся антигенной специфичностью и иммуногенностью. Вирус кори имеет сероварианты, имеет общие антигенные детерминанты с другими морбилливирусами (вирусом чумы собак и вирусом чумы крупного рогатого скота). Вирус первоначально размножается в эпителии верхних отделов дыхательных путей и регионарных лимфоузлах, затем проникает в кровь, гематогенно разносится по организму, фиксируется в ретикуло - эндотелиальной системе. Он вызывает поражения клеток эндотелия сосудов, сыпь, отек и некротические изменения тканей. Лабораторная диагностика.1.Метод экспресс - диагностики - обнаружение вирусных антигенов методом флюоресцирующих антител в пораженных клетках. 2. Вирусологическая диагностика - исследуют кровь до появления сыпи, слизь из носоглотки заражением культур клеток. Определяют цитопатический эффект, идентифицируют вирус в РТГА, РН и МФА.3. Серологические методы - РСК, РТГА, ИФА.Специфическая профилактика.Применяют живые аттенуированные вакцины. У контактных можно проводить серопрофилактику противокоревым иммуноглобулином или иммуноглобулином донорским нормальным.

**130. Характеристика возбудителя полиомиелита. Принципы лаборатор­ной диагностики. Специфическая профилактика и лечение.**

Полиовирусы вызывают *полиомиелит* - острую инфекцию с поражением нейронов продолговатого мозга и передних рогов спинного мозга. Важнейшее биологическое свойство полиовирусов - тропизм к двигательным клеткам серого вещества спинного мозга (polios - серый, myelitis - воспаление спинного мозга). Капсид вириона образован четырьмя белками, образующими внешнюю (VP1, VP2, VP3) и внутреннюю (VP4) поверхности капсида. Белки оболочки имеют значение в распознавании и прикреплению к клеточным рецепторам, высвобождении вирионной РНК внутри клетки, развитии параличей. *Входными воротами* для полиовирусов являются слизистые глотки, желудка, тонкого кишечника. После размножения в эпителиальных клетках вирус проникает в регионарные лимфатические узлы, затем - в кровь (первичная вирусемия). Лабораторная диагностика имеет особое значение, особенно при стертых формах, поскольку многие энтеро - и герпетовирусы способны вызывать схожие поражения. Поэтому исследования необходимо проводить одновременно на все эти группы вирусов.1.*Вирусологическая диагностика* включает выделение вируса на различных культурах клеток или (в некоторых случаях - Коксаки А) на новорожденных белых мышах, с последующей идентификацией по цитопатическому эффекту, в РН, РТГА, РСК с эталонными сыворотками.

2. *Серологическая диагностика* осуществляется в различных реакциях (в настоящее время - ИФА), необходимо исследование в парных сыворотках, выявление специфических IgM - антител. Иммунитет и специфическая профилактика.Иммунитет к полиовирусам прочный, обусловленный вируснейтрализующими антителами и клетками иммунной памяти. Для специфической профилактики используют убитые (вакцина Солка) и живые (вакцина Сэбина) ослабленные вакцины (содержат аттенуированные штаммы полиовирусов 1, 2 и 3 типов). Существуют программы массовой иммунизации против полиомиелита и программы полной ликвидации этой инфекции.

**129. Характеристика возбудителя вирусного гепатита А, Е. Механизм заражения. Принципы лабораторной диагностики.**

Группа неклассифицированных энтеровирусов. Из этой группы наибольшее значение имеет *энтеровирус 72 -* вирус гепатита А *(возбудитель болезни Боткина) - HAV (hepatitis A virus).*Вирусные гепатиты представляют большую разнородную по этиологии, но схожую по клиническим проявлениям группу тяжелых (по последствиям) заболеваний, широко распространенных в мире. Вирус гепатита А - энтеровирус 72, В - гепадновирус, С и G - тогавирусы рода Flavivirus, D - неклассифицированный вирус, Е - калицивирус. Из них вирусы гепатитов А и Е характеризуются преимущественно фекально - оральным механизмом передачи. **Вирус гепатита А** имеет “голый” капсид с кубическим типом симметрии - икосаэдр. Геном образует однонитевая молекула позитивной РНК. Белковая оболочка (капсид) содержит 4 структурных белка - VP1, VP2, VP3, VP4. HAV является одним из наиболее устойчивых во внешней среде вирусов. Вирус имеет один антигенный тип и содержит главный антиген (НА Аг), развитие иммунного ответа к которому обеспечивает прочный пожизненный иммунитет. Вирус проникает в организм в результате реализации фекально - орального механизма заражения, реплицируется в эпителии слизистой тонкой кишки и регионарных лимфатических узлах, затем проникает в кровь (наибольшие титры вируса в крови - в конце инкубационного и в преджелтушный период), выделяется с фекалиями. Затем возбудитель проникает в печень и вызывает острый диффузный гепатит, связанный с поражением гепатоцитов. Клинические особенности. Наиболее типична острая желтушная циклическая форма, однако преобладают легкие безжелтушные и бессимптомные формы. Для этой инфекции характерно относительно легкое течение, практическое отсутствие вирусоносительства и хронических форм болезни. Лабораторная диагностика 1. Определение желчных пигментов и аминотрансфераз в сыворотке крови. 2. ИФА для выявления антигенов вируса и IgM- антител к нему. Антигены HAV в фекалиях можно выявить только в конце инкубации до появления клинических проявлений. Специфическая профилактика. Используют инактивированные вакцины против вируса гепатита А отечественного “Геп - А инвак”) и зарубежного (“Хаврикс 1400” фирмы “Смит Кляйн Бичем”) производства. Трехкратная (при рождении , в 1 и 6 месяцев) вакцинация формирует защитный иммунитет у 99% детей. **Вирус гепатита Е.** Возбудитель - вирус гепатита Е (HEV) относится к семейству *калицивирусов.* Он имеет сферическую форму, диаметр вириона около 30 нм, суперкапсида не имеет. Геном представлен однонитевой нефрагменторованной позитивной РНК. Антигенного родства с HAV не имеет, отличается меньшей вирулентностью для человека. Вирус имеет фекально - оральный механизм распространения, реализуемый преимущественно при употреблении инфицированной воды. Широко распространен в странах с жарким климатом и плохим водоснабжением, при употреблении некачественной воды. Лабораторная диагностика.Разработаны тест - системы ИФА и иммуноблота для выявления антител к HEV классов IgM и IgG, пригодные для диагностики в острой стадии болезни и в период реконвалесценции. Профилактика ВГЕ - неспецифическая. Иммунитет - прочный, обусловлен вируснейтрализующими антителами и клетками памяти.

**138. Характеристика возбудителей гепатитов В, С, D. Механизм заражения. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для профилактики.**

***Вирус гепатита В*** (HBV) вызывает *сывороточный гепатит*, относится к семейству *гепадновирусов* - оболочечных ДНК - вирусов, вызывающих гепатиты у различных видов животных (сурков, уток и др.).

Гепадновирусы поражают преимущественно клетки печени. Геном HBV представлен двуцепочечной кольцевой молекулой ДНК, наружная цепь длиннее внутренней. Цикл репродукции HBV очень сложен и проходит через промежуточное звено - РНК ( ДНК🡪 РНК🡪 ДНК), т.е. с механизмом обратной транскрипции. Вирусные частицы размером 42 - 45 нм (*частицы Дейна*) имеют достаточно сложное строение и включают ДНК, ассоциированную с ней ДНК - полимеразу и четыре антигена - поверхностный (HBs Ag - “австралийский”), сердцевинный или коровский (HBc Ag или cor Ag), антиген инфекционности (HBe Ag, выявляемый в крови при активной репликации HBV) и наименее изученный HBx Ag. Для эффективного заражения оказывается достаточным введение 0,0000007 мл инфицированной крови (искусственные парентеральные пути заражения - через медицинские манипуляции) . Среди естественных путей - вертикальный ( от матери - потомству), половой и контактный (семейный) - “гемоконтактный”. Орган - мишень для вируса гепатита В - печень. Методы диагностики. В основе лабораторной диагностики - ИФА и ПЦР. Важную диагностическую информацию представляют *методы выявления ДНК HBV*. Специфическая профилактика в настоящее время осуществляется с использованием рекомбинантных вакцин (“Энжерикс В”, “Рекомбивакс В” и др.), полученных методами генной инженерии на культурах дрожжей Saccharomyces cerevisae.

***Гепатит С*** - инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV). HCV - оболочечный вирус со средним размером вириона 35 - 50 нм. Геном образует однонитевая позитивная РНК. Различные гены кодируют структурные (капсидный, мембранный и оболочечный) и неструктурные белки. Эпидемиология вирусного гепатита С напоминает эпидемиологию гепатита В. Несмотря на относительно легкое течение, около половины случаев приводит к хроническим гепатитам, в ряде случаев заканчивающихся циррозом и карциномой печени. Лабораторная диагностика. В настоящее время лабораторная диагностика вирусного гепатита С основана на определении сывороточных маркеров инфицирования - антител суммарных (анти - HCV) и анти - HCV IgM, а также детекции РНК HCV. *Определение РНК HCV методом ПЦР* свидетельствует об виремии, которая может быть транзиторной (острый гепатит с последующим выздоровлением), персистирующей (хронические гепатиты) и прерывающейся (повторное выявление). Специфическая профилактика. В настоящее время проводится работа по созданию вакцин.

***Гепатит Д*** - инфекция, вызываемая HDV, характеризующаяся тяжелым поражением печени. Эпидемиологически связана с гепатитом В. Возбудитель - дефектный РНК - содержащий вирус, выделяемый только от пациентов, инфицированных HBV. Вирус гепатита Д представляет собой сферическую частицу средним диаметром 36 нм. Суперкапсид состоит из HBs Ag и кодируется HBV. Внутренний HD Ag кодируется HDV. Наибольшее значение в распространении имеют искусственные пути распространения (медицинские манипуляции). Естественные пути - аналогичны HBV. Лабораторная диагностика. Для постановки диагноза имеют значение следующие маркеры инфицирования : *дельта - антиген, антитела к нему класса IgG (анти - HDV - IgG) и IgM (анти - HDV -IgM), РНК HDV*. Дельта - антиген для тест - систем ИФА и РИА получают из печени инфицированных шимпанзе или генно - инженерными методами (экспрессия антигена рекомбинантными штаммами E.coli). С учетом зависимости вируса гепатита Д от вируса гепатита В в основе *профилактики* гепатита дельта - профилактика гепатита В. Специфическая профилактика - вакцинация против гепатита В - основное мероприятие профилактики гепатита Д.

**137. Характеристика возбудителя ВИЧ-инфекции. Принципы лаборатор­ной диагностики. Препарата для лечения.**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ или HIV) относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов (медленных вирусов). ВИЧ имеет сферическую форму и размеры 100-120 нм в диаметре. Наружная оболочка образована двойным липидным слоем с гликопротеиновыми “шипами”, состоящими из трансмембранного белка gp41 (пронизывает липидный слой) и наружного белка gp120. С внутренней стороны липидной оболочки находится матричный каркас, образованный белком р17. Он окружает внутреннюю структуру вириона - нуклеокапсид или сердцевину. Инфекционный процесс при заражении ВИЧ носит последовательный фазовый характер и начинается с проникновения вируса через слизистую оболочку половых путей или с непосредственного поступления в кровоток. Проникнув в организм, вирус в первую очередь атакует клетки, имеющие специфичный для него рецептор CD4. Поражение иммунной системы при ВИЧ - инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В- звеньев иммунитета. Происходят изменения гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты. Особое значение имеет выявление *лабораторных признаков ВИЧ- инфекции.*Можно выделить три типа инкубации:

- вирусологическую ( от инфицирования до определения в крови вируса или его антигенов) - в среднем 2 - 4 недели;- серологическую (от заражения до сероконверсии - появления положительных серологических результатов) - в среднем 8 - 12 недель;- СПИД - инкубацию (равно или более 10 лет). Безусловный иммунологический критерий СПИДа - снижение CD4+ лимфоцитов до 200 клеток в микролитре. Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика ВИЧ - инфекции методически базируется на ИФА, иммуноблоте и ПЦР. Основными ее направлениями являются:

- выявление антител к ВИЧ;= ИФА

- выявление ВИЧ или его антигенов;

- определение изменений в иммунном статусе.

Основным клинико - лабораторным показателем диагностики СПИДа у ВИЧ - инфицированных является определение количества CD4+ лимфоцитов. Уровень ниже 200 клеток/мкл является основным критерием СПИДа. Лечение Вакцины против ВИЧ находятся в стадии разработки.

**135. Характеристика возбудителя краснухи. Осложнения при краснухе. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфичес­кой профилактики и лечения.**

Этот распространенный вирус относится к семейству Togaviridae, монотипному роду Rubivirus. Представляет собой небольшой сферический оболочечный РНК-вирус с икосаэдральным нуклеокапсидом, заключенным в липидную оболочку. Вирус передается воздушно- капельным и вертикальным (трансплацентарная передача с развитием внутриутробной инфекции и тератогенным действием) путями. Отличается от других тогавирусов наличием нейраминидазы.

У человека вызывает острую вирусную инфекцию, чаще наблюдаемую у детей - краснуху. Наиболее опасна эта инфекция для беременных, особенно в первом триместре беременности. Чаще наблюдают пороки сердца, микроцефалию, множественные пороки развития.

Краснуха - высококонтагиозная инфекция, возможны крупные эпидемические вспышки, при выздоровлении формируется пожизненная невосприимчивость к инфекции. При иммунопрофилактике можно использовать живую аттенуированную вакцину.

**127. Характеристика грибов возбудителей микозов человека. Микотоксикозы.**

Выделяют следующие основные группы микозов.1.Поверхностные микозы (сапрофитии).2.Микозы кожи или ее придатков - дерматомикозы.3.Подкожные микозы (болезни имплантации, при травме).

4.Системные микозы - респираторные, при поражении внутренних органов - висцеральные микозы.5.Оппортунистические микозы.Оппортунистические микозы.Их возбудители - преимущественно сапрофиты из внешней среды (Aspergillus, Mucor) или эндоинфекция (Candida). Оппортунистические микозы чаще развиваются при иммунодефицитах (при СПИДе), при нарушениях местной резистентности (ожоги), сахарном диабете. Среди СПИД - ассоциированных микозов чаще отмечают *пневмоцистоз, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз, мукоромикоз.*Пневмоцистоз.Pneumocystis carinii имеет тонкую капсулу, круглой или серповидной формы. Инфекционная форма - *спорозоит*, который в ткани легкого превращается в *трофозоит*, который размножается делением. Пневмоцистоз чаще развивается у детей в возрасте до одного года с врожденными дефектами иммунитета, у взрослых наиболее часто связан с ВИЧ- инфекцией. Пневмоциста - внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани, в просвете альвеол она осуществляет жизненный цикл. Основной путь передачи - воздушно - капельный (со слюной или мокротой), иногда - трансплацентарный. Основные источники (кроме человека) - овцы, собаки, грызуны.Клинически характерна интерстициальная пневмония с поражением межальвеолярных перегородок, нарушениями дыхания и газообмена, развитием гипоксии. У лиц с тяжелыми иммунодефицитами пневмоцистоз носит фатальный характер.Лабораторная диагностика. На питательных средах пневмоциста не растет. Используют : - выявление возбудителя в окрашенных мазках мокроты и слизи (бронхоальвеолярный лаваж, ларингоскопия) - наиболее типичны восьмиядерные цисты (розетки), вегетативные формы выявить трудно;- МФА - микроскопию;- ИФА, однако необходимо учитывать частое выявление антител у здоровых лиц. Криптококкоз.Из представителей рода Cryptococcus основное значение имеет C.neoformans, чаще выделяемый из птичьего помета и преимущественно попадающий в организм воздушно - пылевым путем. Возбудитель - оппортунист, развивается в организме на фоне Т- клеточного иммунодефицита. C.neoformans существует в несовершенной (дрожжевой) и совершенной (половой) фазах. В первом случае выявляют сферические клетки, окруженные слизистой капсулой, в совершенной фазе криптококк имеет гифы с большим количеством концевых базидий.На микологических средах образует блестящие сочные колонии, на среде Сабуро - кремово- коричневые. Капсула - основной фактор патогенности. Первичный очаг чаще образуется в легких, возможно вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов. Основная форма поражений при ВИЧ- инфекции - менингит. Нейротропизм криптококка объясняется отсутствием в спинномозговой жидкости антикриптококкового и фунгиостатических факторов, имеющихся в крови, наличием в спинномозговой жидкости ряда питательных веществ для размножения этого гриба. При ВИЧ- инфекции криптококк может поражать легкие, криптококкоз может также быть в глазной, кожной и диссеминированной формах.Диагностика криптококкоза включает микологическое исследование патологического материала, цитологическое (выявляют капсулированные дрожжевые клетки) и биохимическое исследование спинномозговой жидкости, выявление антигена и антител в ликворе и сыворотке крови (ИФА).Аспергиллез.Плесневые грибы рода Aspergillus относятся к группе головчатых септических плесеней с преимущественно бесполым размножением посредством конидий. Для вегетативных гиф характерно наличие перегородок (септ) и ветвление. Конидии могут быть окрашены в различные цвета. Грибы этого рода широко распространены в почве, на растениях (зерновые культуры), в воде. Споры часто попадают в воздух. Основные возбудители аспергиллезов человека - A.fumigatis, A.flavus, A.niger, A.terreus. Повсеместная распространенность аспергилл делает их наиболее опасными агентами для пациентов с дефектами иммунной системы.Клинически аспергиллезы протекают с преимущественным поражением легких, часто сопровождаются выраженными аллергическими реакциями, а у лиц с иммунодефицитом может генерализованно возникать диссеминированный аспергиллез, часто заканчивающийся летально. Лабораторная диагностика.1. Обнаружение мицелия и характерных органов спороношения (конидиеносцев) в биоптатах (микроскопия, в т.ч. - МФА).2. Выделение культуры гриба. На среде Сабуро быстро образуют плоские колонии, сначала белые, слегка пушистые или бархатистые, затем в зависимости от вида принимают синеватую, коричневую, желтоватую окраску.3. Иммуноферментный анализ.

**128. Кандидозы, условия их возникновения. Профилактика. Специфичес­кое лечение кандидозов.**

Кандидоз.Род Candida относят к группе условно - патогенных дрожжевых грибов. Увеличение кандид связано с применением антибиотиков и развитием дисбактериозов, поскольку некоторые виды (Candida albicans, например) входят в состав нормальной микробной флоры организма человека. Обычно кандидозы возникают эндогенно как следствие дисфункций иммунной системы и метаболических нарушений (сахарный диабет, применение глюкокортикоидов и др.). Урогенитальный кандидоз передается половым путем. В настоящее время грибы рода Candida (чаще C.albicans) - одни из наиболее распространенных возбудителей оппортунистических микозов.Candida - диморфные грибы, представленные дрожжевой фазой овальной формы и мицелиальной фазой (псевдо- и истинные гифы). Псевдомицелий (цепочки из удлиненных клеток) встречается у большинства видов, некоторые виды (C.albicans) образуют терминальные хламидоспоры.Candida выделяют на среде Сабуро, кровяном и глюкозном агаре, пивном сусле, растительных отварах. Колонии мягкие, кремоватые, напоминают “капли майонеза”. Диагностика - микроскопическая (в т.ч. МФА), бактериологическая, серологическая (РСК, ИФА).Наиболее типичные клинические проявления - молочница (чаще ротовой полости), вульвовагинит, диссеминированный кандидоз.

**136. Характеристика возбудителя клещевого энцефалита. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилак­тики и лечения.**

Клещевой энцефалит (КЭ) - широко распространенная в лесной зоне умеренного климатического пояса Евразии природноочаговая облигатно - трансмиссивная инфекция, переносчиками которой являются преимущественно иксодовые клещи рода Ixodes. В соответствии с основным видом переносчика выделяют два основных типа вируса КЭ - восточный (переносчик таежный клещ Ixodes persulcatus) и западный (переносчик - европейский лесной клещ I.ricinus). Наиболее тяжело протекает КЭ, вызываемый восточным вариантом, наиболее тяжелое течение с высокой частотой очаговых поражение головного мозга и наибольшая летальность - на Дальнем Востоке России). Наиболее типичные формы клинического проявления - лихорадочная, менингиальная и очаговая. Очаговая, наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма может сопровождаться параличами, поражением стволовых отделов мозга с нарушениями дыхательной и сердечной деятельности.Нозоареал КЭ связан с ареалом основных переносчиков, распространенных преимущественно в лесной зоне. Сезонность заболеваний связана с периодом активности переносчиков (максимальная - в мае - июне).Лабораторная диагностика. Основные методы - вирусологические и серологические. Вирус КЭ можно выделить из крови и спинномозговой жидкости больных, снятых с человека переносчиков. Чаще производят внутримозговое заражение сосунков белых мышей, у которых вирус вызывает развитие параличей и парезов. Идентификация вируса осуществляется в РТГА, РСК и различных вариантах реакции нейтрализации вируса, в последние годы - в ИФА и с помощью генетических методов.При серологической диагностике используют РТГА (группоспецифическая диагностика), РСК (более специфический тест, позволяет дифференцировать КЭ и ОГЛ), в последние годы - ИФА для выявления IgM- и IgG- антител.Профилактика. Выделяют неспецифическую профилактику (борьба с переносчиками, использование средств индивидуальной защиты), экстренную серопрофилактику (введение в случае присасывания клещей в очагах противоклещевого иммуноглобулина), специфическую вакцинопрофилактику (использование инактивированной вакцины). Ни один из этих методов не может полностью обезопасить человека на неблагополучной (эндемичной) территории от заболевания КЭ, однако применение вакцины, а также иммуноглобулина в ранние сроки (первые сутки с момента присасывания клеща) существенно улучшает клинический прогноз.

**139. Характеристика возбудителя бешенства. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики.**

Бешенство - летальная инфекция центральной нервной системы, связанная с попаданием рабдовируса со слюной (чаще в результате укусов) больных бешенством животных. Рабдовирусы - оболочечные РНК - вирусы пулевидной формы, геном образован негативной РНК. Вирус бешенства имеет широкий круг хозяев. Основной источник и резервуар этого лиссавируса - различные дикие плотоядные (волки, лисицы, шакалы и др.), от них происходит заражение домашних плотоядных - собак и кошек. Заболевание происходит через укус или ослюнение. Вирус из входных ворот мигрирует по аксонам периферических нервов в базальные ганглии и центральную нервную систему, где размножается в сером веществе, поражая нейроны гиппокампа, продолговатого мозга, черепных нервов, симпатических ганглиев, центробежно - в клетках слюнных желез. Лабораторная диагностика. Применяют вирусологические методы - внутримозговое заражение белых мышей и других животных мозговой тканью или материалом подчелюстных слюнных желез. Выявляют тельца Бабеша - Негри (скопления вирусных нуклеокапсидов вблизи ядер клеток) окраской по Романовскому - Гимза или МФА.

Специфическая профилактика. Используется антирабическая инактивированная культуральная вакцина. Экстренная лечебно - профилактическая вакцинация проводится вакциной или вакциной в сочетании с антирабическим иммуноглобулином. Чем короче инкубационный период, тем хуже эффект специфической профилактики (наименьший инкубационный период - при укусах в голову, кисти рук). Обязательно проводят промывание и обработку ран или места попадания слюны с прижиганием спиртовым раствором йода.Основа профилактики - борьба с бездомными собаками и кошками, вакцинация домашних животных. Проводятся попытки пероральной вакцинации (вскармливание разбросанных приманок с вакциной) диких плотоядных - основного резервуара вируса в природе.

**114. Характеристика возбудителей .эпидемического сыпного тифа. Бо­лезнь Брилля-Цинссера. Принципы микробиологической диагности­ки. Препараты для специфической профилактики и лечения.**

Сыпной тиф - антропоноз, при котором циркуляция возбудителя -Rickettsia prowazekii происходит в паразитарной системе, включающей человека (резервуар) и платяную вошь - переносчика. В организме вши риккетсии размножаются в эпителии кишечника, вызывая его разрушение (несовершенная адаптация). Риккетсии в высоких концентрациях содержатся в фекалиях переносчиков. Платяная вошь покидает хозяина при сыпнотифозной лихорадке, что и определяет ее роль как переносчика. Путь передачи - трансмиссивный (контаминация инфицированных фекалий вшей при расчесах). Кроме этого с R.prowazekii связана болезнь Брилля - Цинссера - рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий у переболевших через десятки лет (эндогенная реактивация возбудителя).

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен тем, что риккетсии размножаются, главным образом, в эндотелиальных клетках сосудов, особенно мелких, и сосудорасширяющим действием риккетсиального токсина, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Высказывается мнение о возможности не только длительной персистенции риккетсий в организме переболевшего но и, с учетом ангиотропизма риккетсий, развития различной сердечно - сосудистой патологии через годы после перенесенного риккетсиоза.

Лабораторная диагностика сыпного тифа и других риккетсиозов осуществляется преимущественно с использованием серологических методов - РСК, РНГА, РНИФ, ИФА.

Разработана и применяется живая сыпнотифозная вакцина. Однако наибольшее значение имеет борьба с педикулезом, своевременное лабораторное обследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категорий риска (завшивленные, бездомные, беженцы и др.).

**69. Антигены. Свойства. Антигенная структура бактериальной клетки.**

*Антигены*- вещества различного происхождения, несущие признаки *генетической чужеродности* и вызывающие развитие иммунных реакций (*гуморальных, клеточных, иммунологической толерантности, иммунологической памяти* и др.).Свойства антигенов, наряду с *чужеродностью*, определяет их *иммуногенность-* способность вызывать иммунный ответ и *антигенность*- способность (антигена) избирательно взаимодействовать со специфическими антителами или антиген- распознающими рецепторами лимфоцитов.Антигенами могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты в комбинации между собой или липидами. Антигенами являются любые структуры, несущие признаки генетической чужеродности и распознаваемые в этом качестве иммунной системой. Наибольшей иммуногенностью обладают белковые антигены, в том числе бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза. Антигенная специфичность и антигенное строение бактерий.Для характеристики микроорганизмов выделяют родовую, видовую, групповую и типовую специфичность антигенов. Наиболее точная дифференциация осуществляется с использованием *моноклональных антител* (МКА), распознающих только одну антигенную детерминанту.Обладая сложным химическим строением, бактериальная клетка представляет целый комплекс антигенов. Антигенными свойствами обладают жгутики, капсула, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, рибосомы и другие компоненты цитоплазмы, токсины, ферменты.Основными видами бактериальных антигенов являются:

- соматические или О- антигены (у грамотрицательных бактерий специфичность определяется дезоксисахарами полисахаридов ЛПС);

- жгутиковые или Н- антигены (белковые);

- поверхностные или капсульные К- антигены.Выделяют *протективные антигены*, обеспечивающие защиту (протекцию) против соответствующих инфекций, что используется для создания вакцин.*Суперантигены* (некоторые экзотоксины, например- стафилококковый) вызывают чрезмерно сильную иммунную реакцию, часто приводят к побочным реакциям, развитию иммунодефицита или аутоиммунных реакций.

**71. Иммуноглобулины, структура, свойства.**

**72. Классы иммуноглобулинов, их характеристика.**

Антитела - специфические белки гамма- глобулиновой природы, образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном (in vivo, in vitro). В соответствии с международной классификацией совокупность сывороточных белков, обладающих свойствами антител, называют *иммуноглобулинами*. Уникальность антител заключается в том, что они способны специфически взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование.Иммуноглобулины ( Ig ) разделены в зависимости от локализации на три группы:- сывороточные (в крови);- секреторные ( в секретах- содержимом желудочно- кишечного тракта, слезном секрете, слюне, особенно- в грудном молоке) обеспечивают *местный иммунитет* (иммунитет слизистых);- поверхностные ( на поверхности иммунокомпетентных клеток, особенно В- лимфоцитов). Характеристика основных классов иммуноглобулинов.

**Ig G.** Мономеры, включают четыре субкласса. Концентрация в крови- от 8 до 17 г/л, период полураспада- около 3- 4 недель. Это основной класс иммуноглобулинов, защищающих организм от бактерий, токсинов и вирусов. В наибольшем количестве IgG- антитела вырабатываются на стадии выздоровления после инфекционного заболевания (поздние или 7S антитела), при вторичном иммунном ответе. IgG1 и IgG4 специфически (через Fab- фрагменты) связывают возбудителей (*опсонизация)*, благодаря Fc- фрагментам IgG взаимодействуют с Fc- рецепторам фагоцитов, способствуя фагоцитозу и лизису микроорганизмов. IgG способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент. Только IgG способны транспортироваться через плаценту от матери к плоду (проходить через плацентарный барьер) и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного. В отличие от IgM- антител, IgG- антитела относятся к категории поздних- появляются позже и более длительно выявляются в крови.

**IgM.** Молекула этого иммуноглобулина представляет собой полимерный Ig из пяти субъединиц, соединенных дисульфидными связями и дополнительной J- цепью, имеет 10 антиген- связывающих центров. Филогенетически это наиболее древний иммуноглобулин. IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм.

**IgA.** Выделяют сывороточные IgA (мономер) и секреторные IgA (IgAs). Сывороточные IgA составляют 1,4- 4,2 г/л. Секреторные IgAs находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве. Они являются первой линией защиты слизистых, обеспечивая их местный иммунитет. IgAs состоят из Ig мономера, J-цепи и гликопротеина (секреторного компонента). Выделяют два изотипа- IgA1 преобладает в сыворотке, субкласс IgA2 - в экстраваскулярных секретах.

**IgE**. Представляет мономер, в сыворотке крови находится в низких концентрациях. Основная роль- своими Fc- фрагментами прикрепляется к тучным клеткам (мастоцитам) и базофилам и опосредует *реакции гиперчувствительности немедленного типа.* К IgE относятся “антитела аллергии”- *реагины.*

**IgD.** Мономеры IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В- лимфоцитов, в сыворотке находятся в крайне низких концентрациях. Их биологическая роль точно не установлена.

**73. Динамика антителообразования. Первичный и вторичный иммунный ответ. Иммунологическая память.**

Динамика выработки антител. Первичный и вторичный иммунный ответ.

Первичный ответ- при первичном контакте с возбудителем (антигеном), вторичный- при повторном контакте. Основные отличия:

- продолжительность скрытого периода (больше- при первичном);

- скорость нарастания антител (быстрее- при вторичном);

- количество синтезируемых антител (больше- при повторном контакте);

- последовательность синтеза антител различных классов (при первичном более длительно преобладают IgM, при вторичном- быстро синтезируются и преобладают IgG- антитела).

Вторичный иммунный ответ обусловлен формированием *клеток иммунной памяти.* Пример вторичного иммунного ответа- встреча с возбудителем после вакцинации.

Роль антител в формировании иммунитета.

Антитела имеют важное значение в формировании *приобретенного постинфекционного и поствакцинального иммунитета.*

1. Связываясь с токсинами, антитела нейтрализуют их, обеспечивая *антитоксический иммунитет.*

2. Блокируя рецепторы вирусов, антитела препятствуют адсорбции вирусов на клетках, участвуют в противовирусном иммунитете.

3. Комплекс антиген- антитело запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).

4. Антитела принимают участие в опсонизации бактерий, способствуя более эффективному фагоцитозу.

5. Антитела способствуют выведению из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде циркулирующих иммунных комплексов.

IgG принадлежит наибольшая роль в антитоксическом иммунитете, IgM- в антимикробном иммунитете (фагоцитоз корпускулярных антигенов), особенно в отношении грамотрицательных бактерий, IgA- в противовирусном иммунитете (нейтрализация вирусов), IgAs- в местном иммунитете слизистых оболочек, IgE- в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.

**75. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типов.**

Классификация Джелла и Кумбса выделяет 4 основных типа гиперчувствительности в зависимости от преобладающих механизмов, участвующих в их реализации.

Аллергические реакции гуморального (немедленного) типа обусловлены главным образом функцией антител классов IgG и особенно IgE (реагинов). В них принимают участие тучные клетки, эозинофилы, базофилы, тромбоциты. ГНТ делят на три типа. По классификации Джелла и Кумбса к ГНТ относятся реакции гиперчувствительности 1, 2 и 3 типов, т.е. анафилактическая (атопическая), цитотоксическая и иммунных комплексов.

ГНТ характеризуется быстрым развитием после контакта с аллергеном (минуты), в ней участвуют антитела.

Тип 1. *Анафилактические реакции* - немедленного типа, атопические, реагиновые. Они вызываются взаимодействием поступающих извне аллергенов с антителами класса IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов. Реакция сопровождается активацией и дегрануляцией клеток- мишеней с высвобождением медиаторов аллергии (главным образом гистамина). Примеры реакций типа 1 - анафилактический шок, атопическая бронхиальная астма, поллиноз.

Тип 2. *Цитотоксические реакции.* В них участвуют цитотоксические антитела (IgM и IgG), которые связывают антиген на поверхности клеток, активируют систему комплемента и фагоцитоз, приводят к развитию антитело- зависимого клеточно- опосредованного цитолиза и повреждения тканей. Пример- аутоиммунная гемолитическая анемия.

Тип 3. *Реакции иммунных комплексов.* Комплексы антиген- антитела откладываются в тканях (*фиксированные иммунные комплексы)*, активируют систему комплемента, привлекают к месту фиксации иммунных комплексов полиморфноядерные лейкоциты, приводят к развитию воспалительной реакции. Примеры- острый гломерулонефрит, феномен Артюса.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - клеточно- опосредованная гиперчувствительность или гиперчувствительность типа 4, связанная с наличием *сенсибилизированных лимфоцитов.* Эффекторными клетками являются Т- клетки ГЗТ, имеющие CD4 рецепторы в отличие от CD8+ цитотоксических лимфоцитов. Сенсибилизацию Т- клеток ГЗТ могут вызывать агенты контактной аллергии (гаптены), антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших. Близкие механизмы в организме вызывают антигены опухолей в противоопухолевом иммунитете, генетически чужеродные антигены донора- при трансплантационном иммунитете.

Т- клетки ГЗТ распознают чужеродные антигены и секретируют гамма- интерферон и различные лимфокины, стимулируя цитотоксичность макрофагов, усиливая Т- и В- иммунный ответ, вызывая возникновение воспалительного процесса.

Исторически ГЗТ выявлялась в кожных аллергических пробах (с туберкулином- туберкулиновая проба), выявляемых через 24 - 48 часов после внутрикожного введения антигена. Развитием ГЗТ на вводимый антиген отвечают только организмы с предшествующей сенсибилизацией этим антигеном.

Классический пример инфекционной ГЗТ - образование *инфекционной гранулемы* (при бруцеллезе, туберкулезе, брюшном тифе и др.). Гистологически ГЗТ характеризуется инфильтрацией очага вначале нейтрофилами, затем лимфоцитами и макрофагами. Сенсибилизированные Т- клетки ГЗТ распознают гомологичные эпитопы, представленные на мембране дендритных клеток, а также секретируют медиаторы, активирующие макрофаги и привлекающие в очаг другие клетки воспаления. Активированные макрофаги и другие участвующие в ГЗТ клетки выделяют ряд биологически активных веществ, вызывающих воспаление и уничтожающих бактерии, опухолевые и другие чужеродные клетки - *цитокины* (ИЛ-1, ИЛ-6, альфа- фактор некроза опухолей), активные метаболиты кислорода, протеазы, лизоцим и лактоферрин.

**85. Диагностикумы (бактериальные, вирусные, эритроцитарные), полу­чение и использование.**

В диагностических целях при обнаружении антител в сыворотке крови больных, реконвалесцентов и бактерионосителей используются серологические реакции.Для постановки таких реакций применяются диагностикумпрепараты, содержащие взвесь обезвреженных микроорганизмов или определенные антигены. Необходимость использования диагностикумов для серологических реакций связана не только с явным их преимуществом перед живыми культурами микробов (безопасность в работе), но еще и потому, что для приготовления диагностикумов подбираются штаммы микроорганизмов с высокой чувствительностью к антителам и способностью длительно сохранять антигенные свойства.Для инактивации микроорганизмов при приготовлении диагностикумов чаще всего используются химические вещества, особенно формалин, являющийся лучшим консервантом. Убитые нагреванием микробы хуже сохраняют антигенные свойства и применяются редко. В серологических реакциях (реакции агглютинации, реакции пассивной гемагглютинации, реакции связывания комплемента, реакции торможения гемагглютинации) для выявления специфических антител применяются: бактериальные, эритроцитарные и вирусные диагностикумы. Бактериальные диагностикумы могут содержать инак- тивированную микробную взвесь или отдельные антигенные компоненты бактерий: О, Н или Vi-антигены и используются в реакциях агглютинации. Эритроцитарные диагностикумы представляют собой эритроциты (обработанные танином или формалином) с адсорбированными на них антигенами, извлеченными из бактерий, и применяются в РПГА (реакции пассивной гемагглютинации). В том случае, когда РПГА используется для выявления антигена в выделениях больных, в тканях и др., применяют «аитительные диагностикумы», т. е. эритроциты, сенсибилизированные антителами. Вирусные диагностикумы — препараты, содержащие инактированные вируссодержащие жидкости (культуральные,из куриных эмбрионов или организма животных, зараженных соответствующим вирусом), применяются в РСК. (реакции связывания комплемента), реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и реакции нейтрализации. Примеры: 1. Бактериальный диагностируй сальмонелл тифа 2. Сальмонеллезные О-диагностикумы 3. Единый бруцеллезный диагностикум 4. Эритроцитарный сальмонеллезный О-диагностикум. Диагностикум используется в РТГА и РСК. с сывороткой больных при диагностике заболевания.

**88. Вакцины. Определение. Классификация. Требования, предъявляе­мые к вакцинным препаратам.**

Вакцины — препараты, служащие для создания активного искусственного приобретенного иммунитета. В настоящее время известны следующие вакцинные препараты:

1) живые вакцины, представляющие собой ослабленные в своей вирулентности различные микроорганизмы; 2) убитые, содержащие инактивированные возбудители заболеваний; 3) химические, состоящие из растворимых антигенов бактерий, извлеченных химическими методами; 4) анатоксины, обезвреженные формалином экзотоксины возбудителей токсинемических инфекций. Препараты, предназначенные для проведения иммунизации против одной какой-нибудь инфекции, получили название моновакцины; против двух инфекционных заболеваний — дивакцины; против трех — тривакцины; против нескольких инфекций — поливакцины. Ассоциированными вакцинами называются препараты, содержащие смесь из антигенов различных бактерий и анатоксинов. Применение ассоциированных вакцин, таких как АКДС или TABte дает возможность создавать иммунитет в отношении нескольких инфекций и сокращать число прививок. Поливалентными вакцинами принято называть препараты, которые включают несколько разновидностей или серологических типов возбудителей одной инфекции (например, противогриппозные, лептоспирозные и др.).

**89. Живые вакцины. Получение, применение: достоинства и недостатки.**

Живые вакцины представляют собой мутанты, то есть вакцинные штаммы микроорганизмов с остаточной вирулентностью, не способные вызывать специфические заболевания, но сохранившие способность размножаться и находиться в организме, приводя к развитию бессимптомной вакцинной инфекции. Вакцинные штаммы для приготовления живых вакцин были получены различными путями: методом отбора (селекции)мутантов с ослабленной вирулентностью, методом экспериментального направленного изменения вирулентных свойств озбудителя, длительным пассированием в организме животных, методом генетического скрещивания (получения рекомбинантов). В последние годы был применен еще один метод для получения вакцинных штаммов, основанный на использовании генетических скрещиваний, результатом которых являются рекомбинанты со сниженной вирулентностью. Так был получен акцинный штамм вируса гриппа А при взаимодействии авирулентного исходного штамма (содержащего гемагглютинин Н? и нейраминидазу N2) и вирулентного штамма Гонконг H3N2). Рекомбинант содержал гемагглютинин Н3 вирулентного вируса Гонконг и сохранил авирулентность исходного вакцинного штамма.Живые вакцины имеют целый ряд преимуществ в сравнении с другими видами вакцин, и связано это свойство с тем, что пребывание и размножение в организме человека и животных аттенуированных вакцинных штаммов приводит к развитию вакцинной инфекции (специфического инфекционного заболевания без выраженных клинических симптомов).Вакцинная инфекция, проявляясь ли в виде местного воспалительного процесса или сопровождаемая общей реакцией организма, всегда влечет за собой перестройку иммунобиологических свойств организма и выражается в выработке специфического иммунитета. Живые вакцины, как правило, вводятся однократно и более простыми способами (перорально, интраназально, накожно, реже подкожно). Способность вакцинного штамма размножаться и присутствие в организме постоянного антигенного раздражителя обеспечивает напряженный, прочный и довольно длительный иммунитет.К вакцинным штаммам предъявляются следующие основные требования:а) наличие остаточной вирулентности;б) достаточная иммуногенность;в) отсутствие возможности реверсии к исходным свойствам.Таким образом, вакцинные штаммы должны обладать стойкими, наследственно закрепленными аттенуированными свойствами. Для сохранения жизнеспособности и стабильности свойств

большинство живых вакцин выпускают в сухом виде, что достигается методом лиофилизации — высушивание из-за мороженного состояния под глубоким вакуумом. Сухие вакцины могут сохраняться в течение года и более при температуре холодильника (не выше 4°—8°С).

**90. Инактивированные, корпускулярные вакцины. Приготовление и при­менение. Достоинства и недостатки.**

*Убитые* — корпускулярные вакцины содержат взвеси бактерий, вирусов или риккетсий, инактивированных повышенной температурой или различными химическими веществами. Убитые вакцины применяются для профилактики инфекционных заболеваний, а также с лечебной целью (для стимуляции защитных свойств организма при хронических процессах). Для получения убитых вакцин используют высокопатогенные штаммы, полноценные в отношении вирулентности и антигенного строения, отобранные после тщательного изучения. Бактериальные культуры при приготовлении вакцин выращивают в специальных реакторах с жидкой питательной средой, позволяющих получать одновременно сотни литров бактериальной взвеси. Инактивация бактериальной массы проводится так, чтобы надежно убить бактерии с минимальным повреждением антигенных свойств. Так, гретые вакцины получают при прогревании бактерийной взвеси при 56°С, не более. При воздействии химических веществ соответственно готовят формалиновые, феноловые, спиртовые, ацетоновые вакцины. Преимуществом убитых вакцин является относительная простота их получения, не требующая длительного выделения и изучения штаммов, большая устойчивость при хранении и более длительный срок пригодности. К недостаткам вакцин из убитых бактерий следует отнести их меньшую иммуногенность и необходимость двух или трехкратных прививок. А такие вакцины как формалинизнрованные еще и достаточно реактогенны, вызывая местную реакцию (боль, чувство жжения на месте введения) и общие явления с повышением температуры тела. Иммунитет после введения убитых вакцин менее продолжителен в сравнении с иммунитетом, развивающимся после вакцинации живыми вакцинами. Вакцины из убитых бактерий с успехом применяются и для лечения инфекционных заболеваний, имеющих характер хронического процесса (бруцеллез, хроническая дизентерия, хроническая гонорея, стафилококковые инфекции). Вакцины из убитых бактерий вводятся при недостаточной эффективности лекарственных препаратов, часто связанной со снижением антибиотикочувствительности возбудителен. Действующим началом таких вакцин является микробная клетка с входящими в ее состав антигенами, которые стимулируют иммуногенез. При лечении убитыми вакцинами активируются фагоцитарные свойства лейкоцитов и клеток макрофагальной системы, усиливается иммуногенез. Действие вакцин строго специфично, применение индивидуально. Это связано с тем, что вакцинотерапия вызывает у больных,

как правило, обострение инфекционного процесса.

**91. Химические (субклеточные) вакцины. Получение. Преимущества. Применение. Роль адъювантов.**

*Химическими вакцинами* принято называть препараты, содержащие наиболее активные по иммунологическим свойствам антигены, извлекаемые из микробных клеток различными методами (например, ферментативным перевариванием с последующим осаждением антигена этиловым спиртом). Следует помнить, что термин «химическая» вакцина не вполне оответствует своему названию, так как такие вакцины не являются химическими веществами в чистом виде, а представляют собой группы антигенов, эндотоксины и т. д. *Преимущество* химических вакцин в том, что, во-первых, из микробных клеток выделяются иммунологически активные субстанции — изолированные антигены (комплекс—-липополисахариды с полипептидами или протективные антигены), во-вторых, они менее реактогенны, в-третьих, стабильны и легче подвергаются стандартизации, что дает возможность более точно дозировать, и, наконец, четвертое — химические вакцины можно вводить в больших дозах и в виде ассоциированных препаратов. Одним из *недостатков* химической вакцины являются не-

большие размеры вводимых комплексов, что приводит к быстрому выведению их из организма и краткому антигенному раздражению. Поэтому химические вакцины вводятся на адъювантах (лат. adjuvans — помогающий), в качестве которых используются различные минеральные адсорбенты(гидрат окиси алюминия, фосфат кальция), минеральные масла. Адъюванты способствуют повышению эффективности вакцинации, так как они укрупняют антигенные частицы, создают в месте введения «депо», из которого происходит замедленная резорбция антигена, что приводит к перманентному антигенному раздражению. Кроме того, депонирующие вещества являются неспецифическими стимуляторами, вызывая приток плазматических клеток, непосредственно участвующих в выработке антител, что связано с развитием местного воспалительного процесса и стимуляции пролиферативной и фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы.

**92. Анатоксины, их получение, титрование и практическое применение.**

Анатоксины (anatoxinum от греч.— «an» — отрицание и toxo» — отравляю) представляют собой препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишенные т ксических свойств, но сохранившие антигенные и иммуногенные свойства. Метод получения анатоксина предложил в 1923 году крупнейший французский ученый Рамон (G. Ramon).При приготовлении анатоксинов культуры бактерий — возбудителей токсинемических инфекций, продуцирующих экзотоксины, выращивают в жидких питательных средах (реакто-

рах большой емкости) для накопления токсина. Затем фильтруют через бактериальные фильтры для удаления микробных тел. К фильтрату добавляют 0,3—0,4 % —формалина и помещают в термостат при температуре 37°—40°С н а 3—4 недели до полного исчезновения токсических свойств. Полученный анатоксин проверяют на стерильность, безвредность и иммуногенность. Такие препараты получили название нативных анатоксинов, т. к. они содержат большое количество веществ питательной среды, которые являются балластными и могут

способствовать развитию нежелательных реакций организма при введении препарата. Нативные анатоксины необходимо вводить в больших дозах из-за их невысокой удельной активности. Поэтому в настоящее время применяются преимущественно очищенные анатоксины, для чего нативные анатоксины подвергают обработке различными физическими и химическими методами (ионнообменной хромотографии, кислотному осаждению и др.), чтобы освободить от всех балластных веществ и сконцентрировать препарат в меньшем объеме. Однако уменьшение размеров частиц анатоксина сделало необходимым адсорбировать препарат на адъютантах

Таким образом, применяющиеся анатоксины являются адсорбированными высокоочищенными концентрированными препаратам:'Специфическую активность или силу анатоксина определяют в реакции флоккуляции в так называемых единицах флоккуляции— (Lf) или по реакции связывания анатоксинов, выражающуюся в единицах связывания— (ЕС). Титрование анатоксинов в реакции флоккуляции (по методу Рамона) производят по стандартной флоккулирующей антитоксической сыворотке, в которой известно количество международных антитоксических единиц (ME, см. с. 23) в 1 мл. Одна антигенная единица анатоксина обозначается Limes flocculationis (Lf — порог флоккуляции), это то количество анатоксина, которое вступает в реакцию флоккуляции с одной единицей дифтерийного антитоксина. Определив дозу анатоксина, давшую инициальную (первичную) реакцию флоккуляции с одной антитоксической единицей сыворотки, рассчитывают количество Lf препарата в 1 мл. Антигенные свойства столбнячного анатоксина (и некоторых других) обозначают в единицах связывания (ЕС). Для определения ЕС необходимы:испытуемый препарат анатоксина, стандартная антитоксическая сыворотка (с содержанием 0,1 ME в 1 мл), опытная доза токсина (вытитрованная к 0,1 ME стандартной сыворотки), белые мыши.Реакцию связывания проводят следующим образом: в ряд пробирок с одинаковым объемом стандартной сыворотки добавляют различные разведения испытуемого анатоксина.Смесь для связывания выдерживают в термостате 45 минут,затем в каждую пробирку добавляют опытную дозу токсина и вновь оставляют в термостате на 45 минут. После этого из каждой пробирки вводят смесь (сыворотки — анатоксина —токсина) 2—4 мышам и наблюдают за состоянием животных в течение 4 суток. Если весь анатоксин, добавленный к сыворотке, связался ею, то добавление токсина и последующее

заражение мышей ведет к их гибели. При недостаточной дозе анатоксина для связывания всей сыворотки, добавленный токсин нейтрализуется сывороткой, и мыши остаются живыми. Для расчета ЕС в 1 мл определяемого анатоксина берется то разведение анатоксина, при котором происходит гибель 50% белых мышей на 4-е сутки. Это количество анатоксина содержит дозу, связывающую 0,1 ME сыворотки. Анатоксины применяются для профилактики и реже для лечения токсинемических инфекций (дифтерия, газовая ган-

грена, ботулизм, столбняк) и некоторых заболеваний, вызванных стафилококками.

**94. Антимикробные сыворотки (иммуноглобулины). Получение, приме­нение.**

Антибактериальные сыворотки получают гипериммуннзацией лошадей соответствующими убитыми бактериями или антигенами и содержат антитела с агглютинирующими, литическими и опсонизирующими свойствами. Они не нашли широкого применения в силу их малой эффективности. Антибактериальные сыворотки относятся к нетитруемым препаратам, так как общепринятой единицы измерения их лечебной силы нe существует. Поэтому антибактериальные лечебные сыворотки дозируются в объемных единицах, непосредственно у постели больного, исходя из степени тяжести заболевания.для очистки и концентрации антибактериальных сывороток и некоторых антивирусных используют метод, основанный

на разделении белковых фракций нативных сывороток и выделении активных иммуноглобулинов этиловым спиртом при низкой температуре (метод водно-спиртового осаждения на холоду).Иммуноглобулины(гомологичные), получаемые из крови человека, готовят двух видов — противокоревой (или нормальный) и иммуноглобулины направленного действия. Преимущество этих иммуноглобулинов перед гетерогенными в том, что они практически нереактогенны и циркулируют в организме болеее продолжительное время, в течение 30—40 дней.Извлекают иммуноглобулины из сыворотки крови человека путем фракционирования (по методу Кона) этиловым спиртом при температуре ниже нуля.Противокоревой (или нормальный) иммуноглобулин получают из донорской, плацентарной или абортной крови. Содержит антитела против вируса кори, а также против вирусов гриппа, гепатита, полиомиелита, возбудителей коклюша и не-

которых других вирусных и бактериальных инфекций. Препарат применяют для профилактики кори, инфекционного гепатита, коклюша, полиомиелита, менингококковой инфекции и др.для профилактики кори иммуноглобулины вводят всем детям старше 3 месяцев, бывших в контакте с больным и не привитым коревой вакциной. Иммуноглобулины вводят с профилактической целью всем детям до 6 лет, контактировавшим с больным коклюшем и не привитым против этой инфекции. Профилактика гепатита А иммуноглобулином проводятся

в предэпидемичсский период и в эпидемических очагах. Препарат в некоторых случаях оказывает защитное действие или чаще смягчает клиническое течение болезни. Очень важно правильное соблюдение дозировки иммуноглобулина (0,02 мл на 1 кг веса). Продолжительность профилактического действия препарата 3—6 месяцев. Иммуноглобулины направленного действия готовят из сыворотки крови людей-добровольцев, подвергшихся специальной иммунизации против определенной инфекции. Такие препараты содержат повышенные концентрации специфических антител и используются для лечебных целей. В настоящее время получают иммуноглобулины направленного действия против гриппа, бешенства, оспы, клещевого энцефалита, столбняка и стафилококковых инфекций.

**95. Антитоксические сыворотки. Получение, очистка, титрование, при­менение.**

Антитоксические сыворотки получают иммунизацией лошадей возрастающими дозами анатоксинов, а затем и соответствующими токсинами. Сыворотки подвергают очистке и концентрации методом «Диаферм-3»,контролю на безвредность, апирогенность, затем титруют т. е. определяют содержание антитоксинов в 1 мл препарата. Специфическая активность сывороток или количество антител измеряется с помощью специальных методов, основанных на способности сывороток in vitro и in vivo нейтрализовать соответствующие токсины и

выражается в международных антитоксических единицах (ME), принятых ВОЗ. За 1 ME принимается

то минимальное количество сыворотки, которое способно нейтрализовать определенную дозу токсина, выражающуюся в стандартных единицах, обозначаемых как смертельные, некротические или реактивные дозы в зависимости от вида токсина и способа титрования.Титрование антитоксических сывороток может проводиться тремя методами — методами Эрлиха, Рёмера, Района.Титрование сывороток по методу Района

осуществляется с помощью реакции флоккуляции по известному анатоксину или токсину, одну Lf (Limes flocculationis —порог флоккуляции) которых нейтрализует одна единица дифтерийного антитоксина. Первичная или инициальная реакция флоккуляции наступает при соответствии количества антигенных единиц анатоксина количеству антитоксинов в исследуемой сыворотке. Исходя из результатов первичной реакции флоккуляции и ведется расчет антитоксических единиц в 1 мл испытуемой сыворотки. Однако метод Рамона является

только ориентировочным. Метод Эрлиха. Перед титрованием сывороток по методу Эрлиха проводят определение условной смертельной (опытной) дозы токсина Lt (Limes tod). Lt определяется с помощью стандартной антитоксической сыворотки, к определенному количеству которой добавляют различные объемы

токсина и после выдерживания смеси при комнатной температуре (в течение 45 минут) вводят белым .мышам или морским свинкам. Затем наблюдают за животными четверо суток. За опытную дозу токсина (Lt) принимается то количество токсина, которое в смеси с 1 ME стандартной сыворотки вызывает гибель 50% взятых в опыт животных. На втором этапе титрования к различным разведениям испытуемой сыворотки добавляют опытную дозу токсина, смесь также выдерживают и вводят животным. По получаемым результатам производят расчет титра испытуемой антитоксической сыворотки. Метод Рёмера. Титрование антитоксических сывороток

по методу Рёмера проводится также в два этапа, но является более экономичным, т. к. опыт проводится на одном животном. Предварительно определяется опытная некротическая доза токсина — Ln (limes necrosis) введением внутрикожно морской свинке различного количества токсина со стандартной сывороткой. За некротическую дозу токсина принимается то его наименьшее количество, которое при внутрикожном

введении морской свинке в смеси с 1/50 ME стандартной противодифтериГ'ной сыворотки вызывает на месте введения некроз на 4—5-й день. Затем различные объемы испытуемой сыворотки в смеси с оттитрованной некротической дозой токсина вводятся внутрикожно морской свинке и по результатам проводится расчет титра сыворотки. По методу Рёмера титруется противодифтерийная сыворотка.

**54. Понятие о химиотерапии и химиотерапевтических препаратах. Синтетические противомикробные химиопрепараты.**

Химиотерапия - специфическое антимикробное, антипаразитарное лечение при помощи химических веществ. Эти вещества обладают важнейшим свойством избирательностью действия против болезнетворных микроорганизмов в условиях макроорганизма. Основоположником химиотерапии является немецкий химик, лауреат Нобелевской премии П.Эрлих. Химический синтез. После изучения структуры некоторых природных антибиотиков стало возможным их получение путем химического синтеза. Одним из первых препаратов, полученных таким методом, был левомицетин. Кроме того, с помощью этого метода созданы все синтетические антибиотики.

**97. Методы микробиологической диагностики инфекционных заболева­ний.**

Первым этапом микробиологической диагностики инфекционных болезней является выбор

материала для исследования, обусловленный патогенезом заболевания. Бактериоскопический метод заключается в приготовлении мазка из исследуемого материала, окраске его (иногда изучают возбудителя в живом состоянии) и микроскопии. Данный метод находит ограниченное применение, так как может быть использован лишь при наличии каких-либо морфологических или тинкториальных

особенностей у возбудителя и достаточном содержании возбудителя в исследуемом материале.

Чаще всего бактериоскопический метод применяют как ориентировочный. Основным методом диагностики инфекционных заболеваний является бактериологический метод. Его применяют практически при всех бактериальных инфекциях для установления точного диагноза и нередко для назначения лечения, несмотря на продолжительность исследования . от 3 до 5 дней (иногда до 2 мес). Бактериологический метод включает посев исследуемого материала на питательные среды, выделение чистой культуры и ее идентификацию. При заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, необходимо определять количество микроорганизмов в исследуемом материале.

Биологический метод направлен на обнаружение в исследуемом материале возбудителя или его

токсина. Метод заключается в заражении исследуемым материалом лабораторных животных с

последующим выделением чистой культуры возбудителя и ее идентификацией или определением

природы токсина. Используют серологический метод, заключающийся в постановке реакций иммунитета. Антитела к возбудителю заболевания появляются, как правило, к концу 1-й недели заболевания, с этого времени и используют названный метод. В некоторых случаях серологический метод может быть направлен на выявление специфического антигена непосредственно в исследуемом материале. В частности, для экспресс-диагностики инфекционного заболевания применяют реакцию иммунофлюоресценции, позволяющую быстро (в течение нескольких часов) выявить возбудителя в исследуемом материале. И, наконец, аллергический метод направлен на выявление повышенной чувствительности организма к специфическому аллергену, которым является возбудитель заболевания. Примером этого метода является постановка кожно-аллергических проб. В основе метода лежит феномен гиперчувствительности замедленного типа.

**78. Иммунологическая толерантность.**

*Иммунологическая толерантность*- специфическое подавление иммунного ответа, вызванное предварительным введением антигена. Иммунологическая толерантность как форма иммунного ответа специфична.

Толерантность может проявляться в подавлении синтеза антител и гиперчувствительности замедленного типа (специфического гуморального и клеточного ответа) или отдельных видов и типов иммунного ответа. Толерантность может быть полной (нет иммунного ответа) или частичной (существенное снижение ответа).

Если на введение антигена организм отвечает подавлением только отдельных компонентов иммунного ответа, то это - *иммунологическое отклонение (расщепленная толерантность).* Наиболее часто выявляется специфическая ареактивность Т- клеток (обычно Т- хелперов) при сохранении функциональной активности В- клеток.

*Естественная иммунологическая толерантность* - иммунологическая ареактивность к собственным антигенам (аутоиммунная толерантность) возникает в эмбриональном периоде. Она предотвращает выработку антител и Т- лимфоцитов, способных разрушать собственные ткани.

*Приобретенная иммунологическая толерантность* - отсутствие специфической иммунной реакции к чужеродному антигену.

*Иммунологическая толерантность представляет особую форму иммунного ответа, характеризующуюся запретом, налагаемым Т- и В- супрессорами на образование клеток- эффекторов против данного, в том числе собственного, антигена* (А.И.Коротяев, С.А.Бабичев, 1998).

В основе индуцированной иммунологической толерантности лежат различные механизмы, среди которых принято выделять *центральные и периферические.*

*Центральные механизмы* связаны с непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки. Основные механизмы:

- элиминация антигеном иммунокомпетентных клеток в тимусе и костном мозге (Т- и В- клеток соответственно);

- повышение активности супрессорных Т- и В- клеток, недостаточность контрсупрессоров;

- блокада эффекторных клеток;

- дефектность презентации антигенов, дисбаланс процессов пролиферации и дифференциации, кооперации клеток в иммунном ответе.

*Периферические механизмы* связаны с перегрузкой (истощением) иммунной системы антигеном, пассивным введением высокоаффинных антител, действием антиидиотипических антител, блокадой рецепторов антигеном, комплексом “антиген- антитела”, антиидиопатическими антителами.

Исторически *иммунологическую толерантность рассматривают как защиту против аутоиммунных заболеваний*. При нарушении толерантности к собственным антигенам могут развиваться аутоиммунные реакции, в том числе возникать такие аутоиммунные заболевания как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие.

Основные механизмы отмены толерантности и развития аутоиммунных реакций

1. Изменения химической структуры аутоантигенов (например- изменение нормальной структуры антигенов клеточных мембран при вирусных инфекциях, появление ожоговых антигенов).

2. Отмена толерантности на перекрестно- реагирующие антигены микроорганизмов и эпитопы аутоантигена.

3. Появление новых антигенных детерминант в результате связывания чужеродных антигенных детерминант с клетками хозяина.

4. Нарушение гисто- гематических барьеров.

5. Действие суперантигенов.

6. Нарушения регуляции иммунной системы ( уменьшение количества или функциональная недостаточность супрессирующих лимфоцитов, экспрессия молекул МНС класса 2 на клетках, в норме их не экспрессирующих- тиреоциты при аутоиммунном тиреоидите).

**22. Дыхание бактерий. Типы дыхания бактерий.**

Дыхание, или биологическое окисление, основано на окислительно-восстановительных реакциях, идущих с образованием АТФ-универсального аккумулятора химической энергии. Энергия необходима микробной клетке для ее жизнедеятельности. При дыхании происходят процессы окисления и восстановления: окисление . отдача донорами (молекулами или атомами) водорода или электронов; восстановление . присоединение водорода или электронов к акцептору. Акцептором водорода или электронов может быть молекулярный кислород (такое дыхание называется аэробным) или нитрат, сульфат, фумарат (такое дыхание называется анаэробным . нитратным, сульфатным, фумаратным). Анаэробиоз (от греч. аег . воздух + bios . жизнь) . жизнедеятельность, протекающая при отсутствии свободного кислорода. Если донорами и акцепторами водорода являются органические соединения, то такой процесс называется брожением. При брожении происходит ферментативное расщепление органических соединений, преимущественно углеводов, в анаэробных условиях. С учетом конечного продукта расщепления углеводов различают спиртовое, молочнокислое, уксуснокислое и ДРУгие виды брожения. По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на три основные группы:

облигатные, т.е. обязательные, аэробы, облигатные анаэробы и факультативные анаэробы. Облигатные аэробы могут расти только при наличии кислорода. Облигатные анаэробы (клостридии ботулизма, газовой гангрены, столбняка, бактероиды и др.) растут только на среде без кислорода, который для них токсичен. При наличии кислорода бактерии образуют перекисные радикалы кислорода, в том числе перекись водорода и супероксид-анион кислорода, токсичные для облигатных анаробных бактерий, поскольку они не образуют соответствующие инактивирующие ферменты. Аэробные бактерии инактивируют перекись водорода и супероксид-анион соответствующими ферментами (каталазой, пероксидазой и супероксиддисмутазой). Факультативные анаэробы могут расти как при наличии, так и при отсутствии кислорода, поскольку они способны переключаться с дыхания в присутствии молекулярного кислорода на брожение в его отсутствие. Факультативные анаэробы способны

осуществлять анаэробное дыхание, называемое нитратным: нитрат, являющийся акцептором водорода, восстанавливается до молекулярного азота и аммиака. Среди облигатных анаэробов различают аэротолерантные бактерии, которые сохраняются при наличии молекулярного кислорода, но не используют его.Для выращивания анаэробов в бактериологических лабораториях применяют анаэростаты . специальные емкости, в которых воздух заменяется смесью газов, не содержащих кислорода. Воздух можно удалять из питательных сред путем кипячения, с помощью химических адсорбентов кислорода, помещаемых в анаэростаты или другие емкости с посевами.

ВОПРОСЫ

1. Место микробиологии и иммунологии в современной медицине.

3. Основные этапы развития микробиологии и иммунологии.

7. Основные принципы классификации микробов.

8. Принципы классификации бактерий.

12. Структура и химический состав бактериальной клетки. Особенности строения грамотрицательных и грамположительных бактерий.

14. Методы окраски бактерий (подробно методы Грама, Циля-Нельсена, сущность других методов).

15. Морфология грибов.

16. Морфология простейших.

20. Ферменты бактерий. Использование ферментативной активности бак­терий при их идентификации.

22. Дыхание бактерий. Типы дыхания бактерий.

23. Рост и размножение бактерий. Фазы размножения.

27. Питательные среды и их классификация.

28. Требования, предъявляемые к питательным средам.

29. Особенности биологии вирусов.

30. Типы взаимодействия вируса с клеткой. Репродукция вирусов. Вирогения.

31. Бактериофаги. Типы взаимодействия фага с бактериальной клеткой. Умеренные и вирулентные бактериофага. Лизогения.

34. Изменчивость бактерий. Генотип. Фенотип.

36. Плазмиды бактерий и их значение.

40. Нормальная микрофлора организма человека и ее значение. Дисбиозы. Дисбактериозы.

41. Препараты, применяемые для восстановления нормальной микро­флоры (пробиотики, эубиотики).

42. Микрофлора воды. Санитарно-бактериологическое исследование во­ды: определение микробного числа, коли-индекса.

43. Микрофлора воздуха и санитарно-бактериологическое исследование воздуха.

54. Понятие о химиотерапии и химиотерапевтических препаратах.

Синтетические противомикробные химиопрепараты.

55. Антибиотики. История открытия.

56. Классификация антибиотиков по химической структуре, механизму и спектру действия.

57. Классификация антибиотиков по источнику получения. Способы получения.

58. Осложнения антибиотикотерапия. Их предупреждение. Лекарственная устойчивость микробов. Механизмы (биохимические, генетиче­ские аспекты). Пути преодоления.

59. Методы определения чувствительности бактерий и антибиотикам.

60. Понятие об инфекции. Условия возникновения инфекционного про­цесса. 61. Патогенность и вирулентность микроорганизмов. Факторы патогенности.

62. Токсины бактерий, их свойства.

63. Получение эндотоксинов и экзотоксинов.

65. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета.

69. Антигены. Свойства. Антигенная структура бактериальной клетки.

71. Иммуноглобулины, структура, свойства.

72. Классы иммуноглобулинов, их характеристика.

73. Динамика антителообразования. Первичный и вторичный иммунный ответ. Иммунологическая память.

75. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типов.

78. Иммунологическая толерантность.

85. Диагностикумы (бактериальные, вирусные, эритроцитарные), полу­чение и использование.

88. Вакцины. Определение. Классификация. Требования, предъявляе­мые к вакцинным препаратам.

89. Живые вакцины. Получение, применение: достоинства и недостатки.

90. Инактивированные, корпускулярные вакцины. Приготовление и при­менение. Достоинства и недостатки.

91. Химические (субклеточные) вакцины. Получение. Преимущества. Применение. Роль адъювантов.

92. Анатоксины, их получение, титрование и практическое применение.

94. Антимикробные сыворотки (иммуноглобулины). Получение, приме­нение.

95. Антитоксические сыворотки. Получение, очистка, титрование, при­менение.

97. Методы микробиологической диагностики инфекционных заболева­ний.

102. Характеристика возбудителей дизентерии. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфического лечения и профилак­тика.

103. Характеристика возбудителя холеры. Принципы лабораторной диаг­ностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

104. Характеристика возбудителей брюшного тифа и паратифов. Прин­ципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

105. Кишечная палочка и ее значение для микроорганизма. Принципы микробиологической диагностики заболеваний, вызываемых кишеч­ной палочкой.

107. Характеристика возбудителя ботулизма. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

108. Характеристика возбудителей бруцеллеза. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лече­ния.

110. Характеристика возбудителей туберкулеза. Принципы микробиологической диагностики туберкулеза. Туберкулин и его использование. Препараты для специфической профилактики и лечения.

111. Характеристика возбудителя дифтерии. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Выявление антитоксического иммунитета. Спе­цифическая профилактика и лечение.

112. Характеристика возбудителя коклюша. Принципы микробиологичес­кой диагностики. Препараты для специфической профилактики и ле­чения.

114. Характеристика возбудителей .эпидемического сыпного тифа. Бо­лезнь Брилля-Цинссера. Принципы микробиологической диагности­ки. Препараты для специфической профилактики и лечения.

115. Характеристика возбудителя чумы. Принципы лабораторной диаг­ностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

117. Характеристика возбудителя сифилиса. Принципы микробиологи­ческой диагностики. Препараты для лечения сифилиса.

120. Характеристика возбудителя столбняка. Принципы микробиологи­ческой диагностики столбняка. Распространение в окружающей сре­де. Препараты для специфической профилактики и лечения.

121. Характеристика возбудителей газовой гангрены. Принципы лабора­торной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

122. Характеристика возбудителя сибирской язвы. Принципы лаборатор­ной диагностики сибирской язвы. Препараты для специфической профилактики и лечения.

123. Возбудители хламидиоза. Принципы лабораторной диагностики. Профилактика и лечения.

127. Характеристика грибов возбудителей микозов человека. Микотоксикозы.

128. Кандидозы, условия их возникновения. Профилактика. Специфичес­кое лечение кандидозов.

129. Характеристика возбудителя вирусного гепатита А, Е. Механизм заражения. Принципы лабораторной диагностики.

130. Характеристика возбудителя полиомиелита. Принципы лаборатор­ной диагностики. Специфическая профилактика и лечение.

131. Характеристика вирусов гриппа. Принципы лабораторной диагнос­тики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

132. Характеристика возбудителя кори. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики и лечения.

135. Характеристика возбудителя краснухи. Осложнения при краснухе. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфичес­кой профилактики и лечения.

136. Характеристика возбудителя клещевого энцефалита. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилак­тики и лечения.

137. Характеристика возбудителя ВИЧ-инфекции. Принципы лаборатор­ной диагностики. Препарата для лечения.

138. Характеристика возбудителей гепатитов В, С, D. Механизм заражения. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для профилактики.

139. Характеристика возбудителя бешенства. Принципы лабораторной диагностики. Препараты для специфической профилактики.