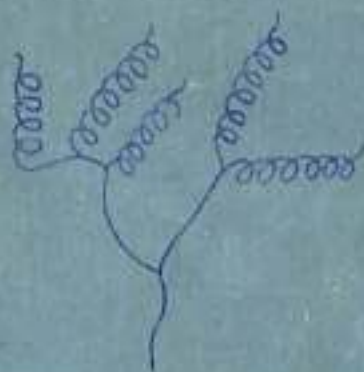


К.Д.ПЯТКИН

# МИКРОБИОЛОГИЯ



К. Д. ПЯТКИН

# МИКРОБИОЛОГИЯ

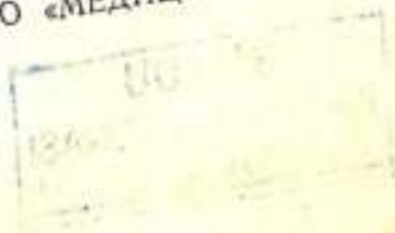
С ВИРУСОЛОГИЕЙ И ИММУНОЛОГИЕЙ

ИЗДАНИЕ ТРЕТЬЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ

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



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» — МОСКВА — 1971



Учебник медицинской микробиологии с вирусологией и иммунологией представляет собой систематизированное изложение основных разделов курса в полном соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР в 1968 г., и современным уровнем науки. Книга состоит из трех частей: общей микробиологии, учения об инфекции и иммунитете, специальной микробиологии. Описание возбудителей инфекционных заболеваний дано в определенной последовательности.

Учебник предназначен для студентов медицинских институтов.



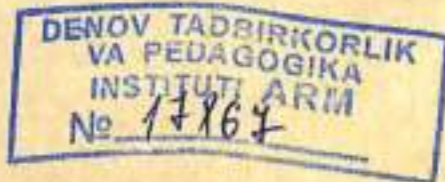
## ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

Современная медицинская микробиология стала обширной наукой, не укладывающейся в рамки учебника. За последние годы выросли в самостоятельные дисциплины вирусология, иммунология, генетика бактерий и вирусов, которые ранее представляли собой небольшие составные части микробиологии. В объеме учебного пособия для студентов невозможно представить полные сведения о всех известных медицинской науке возбудителях, а также развернутые методики исследования бактериальных и вирусных инфекций.

Настоящее издание переработано и в значительной степени пополнено новейшими данными советской и иностранной литературы. Коренным образом перестроены разделы, касающиеся генетики микроорганизмов, аллергических и иммунологических реакций. Существенно дополнены многие главы общей и специальной микробиологии. Раздел «Вирусы» изменен в соответствии с международной классификацией.

Учитывая сложность задачи — в краткой форме изложить на современном уровне основные разделы общей и специальной микробиологии — автор в ходе подготовки учебника к изданию воспользовался помощью крупных советских микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов, которые своими ценными указаниями помогли устранить имевшие место отдельные недостатки и внести необходимые исправления и дополнения.

Автор выражает глубокую благодарность за ценные указания, сделанные в ходе подготовки учебника к изданию, академикам АМН СССР профессорам Г. П. Рудневу, И. А. Кассирскому, члену-корреспонденту АМН СССР проф. В. С. Деркачу, профессорам С. М. Минервину, Г. П. Калине, П. Н. Кашкину, В. С. Киктенко, Т. А. Лобовой, Г. К. Ковалеву, А. И. Коротяеву, А. Г. Подварко, доцентам Л. Р. Коломойцеву, Г. Н. Ковальскому.



## ВВЕДЕНИЕ

### ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МИКРОБИОЛОГИИ

Микробиология (от греч. *mikros* — малый, *bios* — жизнь и *logos* — учение) — наука о мельчайших, не видимых невооруженным глазом организмах, названных микробами. Она изучает закономерности жизни и развития микроорганизмов, а также изменения, вызываемые ими в организме животных, растений и в неживой природе.

Развитие микробиологии, как и других научных дисциплин, находится в тесной зависимости от способов производства, запросов практики, общего прогресса науки и техники. В соответствии с потребностями общества микробиология во второй половине XIX века разделилась на общую (сельскохозяйственная, техническая, водная, геологическая), ветеринарную и медицинскую.

Современная медицинская микробиология стала обширной дисциплиной. Она подразделяется на **бактериологию** — науку о бактериях — возбудителях ряда инфекционных заболеваний; **вирусологию** — учение о вирусах — неклеточных живых системах — возбудителях инфекционных болезней у человека; **микологию** — раздел о патогенных (болезнетворных) для человека грибах; **протозоологию**, объектами исследования которой являются патогенные одноклеточные животные организмы.

Медицинская микробиология изучает также механизмы инфекции и иммунитета, методы специфической терапии и профилактики инфекционных заболеваний.

В связи с освоением космоса возникла **космическая микробиология**, изучающая вопросы биоло-

гической эффективности космической радиации.

Микробиология как самостоятельная наука располагает особыми методами исследования, которые позволяют решать ряд важных вопросов, имеющих большое значение в деле здравоохранения.

Эти методы широко используются теоретическими и клиническими медицинскими дисциплинами.

Вторая половина XX века ознаменовалась величайшими открытиями в области естествознания. Использование изотопов, хроматографии, спектроскопии, фазово-контрастной, люминесцентной и электронной микроскопии, современных методов генетики в значительной степени ускоряет развитие медицинской микробиологии и вирусологии, позволяет глубже проникнуть в жизнь микробов, вскрыть неизвестные еще механизмы взаимоотношений их с внешней средой.

В XIX веке в России и других странах микробиологической подготовке врачей не уделяли должного внимания. Отдельные лаборатории, организованные по инициативе прогрессивных деятелей медицинской науки, не были в состоянии обеспечить подготовку врачей-кадров, способных глубоко понимать и умело использовать микробиологические методы исследования в лечебной и профилактической работе.

В 1892 г. Г. Н. Габричевский начал читать курс микробиологии в Московском университете. Первая кафедра микробиологии в России была организована в Петербургском женском медицинском институте Д. К. Заболотным в 1898 г.

В условиях социалистического строя микробиология получила неограниченные возможности для своего развития. Сейчас в СССР имеется более 90 кафедр медицинской микробиологии, свыше 50 институтов вакцины и сывороток, институтов вирусологии, эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Некоторые из них являются научными центрами с мировой известностью.

В Советском Союзе создана огромная сеть санитарно-эпидемиологических станций, бактериологических, вирусологических и специализированных лабораторий (противочумные, противобруцеллезные, противотуберкулезные и др.), обеспечивающих организационную, методическую, научно-исследовательскую и практическую работу по профилактике и ликвидации инфекционных болезней.

В своих теоретических построениях советская микробиология руководствуется марксистско-ленинской философией и ведет борьбу с идеалистическими концепциями в естествознании.

### КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ

Задолго до открытия микроорганизмов человеку были известны некоторые процессы, вызываемые их жизнедеятельностью: брожение виноградного сока, молока, теста и т. д. В отдаленные времена, на заре развития цивилизации, человек, пользуясь этими процессами, научился изготавливать виноградное вино, кумыс, кислое молоко и другие продукты.

На ранних этапах развития науки врачи и естествоиспытатели стремились выяснить причины инфекционных болезней. В трудах Гиппократов (460—377 гг. до н. э.), Варрона (116—27 гг. до н. э.), Лукреция (95—55 гг. до н. э.), Плиния (23—75 гг. н. э.), Галена (131—211 гг. н. э.) и других крупнейших ученых того периода высказана гипотеза о живой природе (*contagium vivum*) возбудителей заразных заболеваний.

Народы Азии имели определенные представления о заразности лепры (проказы) и проводили изоляцию больных этой инфекцией. Авиценна (980—1037 гг. н. э.) считал, что причиной возникновения заразных болезней являются невидимые простым глазом

Советская медицинская микробиология поставлена на службу народу. Цель ее — глубокое изучение патогенных микробов, взаимоотношения их с организмом человека в определенных условиях природной и социальной среды, разработка новых, более эффективных биологических лечебных и профилактических препаратов, активное участие в осуществлении такой важной проблемы, какой является предупреждение и ликвидация инфекционных болезней.

Благодаря постоянной заботе Коммунистической партии и Советского правительства о здоровье трудящихся советское здравоохранение добилось выдающихся успехов. В СССР ликвидированы оспа, чума, эпидемический возвратный и сыпной тиф, дракункулез (ришта), мягкий шанкр, в ряде областей снизилась до единичных случаев заболеваемость полиомиелитом, брюшным тифом, бруцеллезом, дифтерией, сибирской язвой, малярией, москитной лихорадкой, сапом и др.

мельчайшие живые существа, передающиеся через воду и воздух.

Эпоха феодализма характеризовалась слабым развитием производительных сил, низким уровнем техники, спешным господством церковной схоластики. В просвирепствовали лепра, оспа, чума, сыпной тиф и др. Инфекционные заболевания получили особенно широкое распространение в странах Европы и Малой Азии во времена Крестовых походов. О причинах инфекционных болезней, путях их передачи и средствах борьбы с ними люди имели превратные представления. Лишь с колоссальными трудностями и самоотвержением, подвергаясь гонениям со стороны церкви, пеготом пробивали дорогу науке, основанной на опыте.

Микробиология в период развития торгового и промышленного капитала. Изобретение микроскопа. Исследования А. Левенгука

С развитием физики, химии и медицины в эпоху Возрождения и в период про-

мышленной революции XVI—XVIII веков в Западной Европе и России стали накапливаться наблюдения и научные исследования о сущности инфекционных болезней (Д. Фракасторо, 1478—1553; Т. Сиденгам, 1624—1689; Д. С. Самойлович, 1744—1805, и др.). В начале XVII столетия благодаря успехам оптики исследователями был открыт неведомый до этого таинственный мир мельчайших организмов.

В 1590 г. шлифовальщики стекол Ганс и Захарий Янсены сконструировали из увеличительных стекол прибор, позволявший видеть мельчайшие предметы. В 1609—1610 гг. Г. Галилеем (1564—1642) был изготовлен первый простой микроскоп. В 1617—1619 гг. появился двухлинзовый микроскоп с выпуклым одиночным объективом и окуляром, изобретателем которого, как предполагают, был физик К. Дреббель. Этот микроскоп использовали для исследования клеток растительных и животных тканей, а также мельчайших живых организмов (М. Мальпиги, Я. Сваммердам, А. Кирхер, Р. Гук и др.).

Первым, кто увидел и описал микробов, был голландский ученый А. Левенгук (1632—1723). Он сам изготовлял простые лупы, дающие увеличение в 160—300 раз. В 1678 г. А. Левенгук опубликовал письма об *animalcula viva* — «живых зверьках», которых он наблюдал в воде, различных настоях, испражнениях, зубном налете. В 1695 г. он издал свой труд «Тайны природы, открытые Антонием Левенгуком». Левенгук не только обнаружил микробов, но и самым тщательным образом зарисовал их. По его письмам в Лондонское научное общество можно судить, что он действительно наблюдал различные микроорганизмы.

Открытия А. Левенгука вызвали живой интерес у многих ученых и послужили толчком к изучению микромира, но тем не менее еще долгое время ученые не могли использовать эти замечательные исследования для выяснения причин брожения, гниения и инфекционных болезней. Прошло более 150 лет, прежде чем были успешно завершены поиски возбудителей заразных заболеваний.



Э. Дженнер (1749—1823).

Природа инфекционных болезней и борьба с ними. Исследования Д. С. Самойловича, Э. Дженнера

С развитием микробиологии были сделаны попытки связать ее с практическими задачами борьбы с эпидемическими заболеваниями.

Русский врач Д. С. Самойлович вопреки идеалистическим взглядам, господствовавшим в ту эпоху, смело высказал мысль о том, что «чума вызывается особливим и совсем отменным существом». Он пришел к заключению, что для предупреждения заболеваний чумой следует вводить в организм ослабленное заразное начало. Чтобы доказать правильность своего предположения, Самойлович самоотверженно произвел опаснейший опыт, привив себе в 1771 г. заразный материал, взятый от человека, выздоравливающего от бубонной формы чумы. За глубокое изучение вопросов борьбы с чумой Д. С. Самойлович был избран почетным членом многих западноевропейских академий.

Высказанные Д. С. Самойловичем положения относительно причины инфекционных болезней сыграли большую роль в дальнейшей разработке теоретических и практических вопросов профилактики чумы и многих других заразных болезней.

Английский врач Э. Дженнер (1749—1823) опубликовал в 1798 г. свои заме-

чателные наблюдения о результатах прививок против оспы. Он доказал, что прививки людям коровьей оспы предохраняют их от заражения натуральной оспой. Открытие Э. Дженнера вооружило медицину могущественным средством для успешной борьбы с этой болезнью.

### Расцвет микробиологической науки во второй половине XIX века

Развитие промышленного капитализма обусловило бурный рост естествознания и технических наук, в том числе и микробиологии. Уже в первой половине XIX века были открыты некоторые микроорганизмы — возбудители инфекционных заболеваний. В 1839 г. И. Шенлейн установил, что фавус (парша) вызывается болезнетворным грибом, в 1843 г. Д. Груби обнаружил возбудителя трихофитии (стригущего лишая), в 1849—1854 гг. А. Поллендером, К. Давеном и Ф. А. Брауэллем был открыт микроб сибирской язвы.

Во второй половине XIX века появились более усовершенствованные микроскопы, намного улучшилась техника микроскопирования. В изучении микроорганизмов стали уделять внимание биохимическим процессам — способности микробов ферментировать органические вещества.

С именем гениального французского ученого, химика и микробиолога Л. Пастера (1822—1895) связаны важнейшие открытия в области микробиологии.

Л. Пастер блестяще осуществил предсказание физика и философа XVII века Р. Бойля о том, что причину заразных болезней поймет тот, кто объяснит сущность брожения. Л. Пастер доказал ферментативную природу алкогольного (1860), молочнокислого и маслянокислого (1861) брожения, у некоторых микробов установил новый (анаэробный) тип дыхания. Им было выяснено, что и гниение вызывается деятельностью определенных видов микроорганизмов.

Большое значение имеют работы Пастера о болезнях вина и пива, шелководных червей (пембрина) и мерах борьбы с ними. Полученные им данные послужили основой для развития промышленной микробиологии. Исследования Пастера о возбудителях куриной холеры, сибирской язвы, бешенства



Л. Пастер (1822—1895).

положили начало применению предохранительных прививок.

Л. Пастер в своих исследованиях обошел вопрос самопроизвольного зарождения, вокруг которого во второй половине XIX века шла не менее упорная борьба, чем в XVIII веке.

Французская академия наук, придавая большое значение этой проблеме, в 1860 г. назначила премию тому, кто решит эту задачу. Исходя из наблюдений о вездесущности микробов, Л. Пастер разработал методику исследования питательных сред от попадания в них микробов. Он доказал, что самопроизвольного зарождения живых существ не происходит.

Однако необходимо отметить, что отрицание Пастером возможности самозарождения микробов на данном этапе развития нашей планеты ни в какой мере не противоречит теории зарождения жизни из неживой материи в отдаленном прошлом.

Труды Л. Пастера послужили основой для развития медицинской микробиологии. Они привлекли внимание многих исследователей к изучению важных проблем и способствовали дальнейшему расцвету этой новой науки.

Благодаря открытиям Пастера хирургия обогатилась совершенными методами борьбы с нагноительными процессами ран. Английский хирург Д. Ли-



Р. Кох (1843—1910).

стер ввел в хирургию принцип антисептики (обеззараживание ран химическими дезинфицирующими веществами).

### Усовершенствование методов исследования микроорганизмов и дальнейшее развитие микробиологии

Большое значение в прогрессе медицинской микробиологии имели открытия немецкого ученого Р. Коха (1843—1910), который обогатил микробиологию более совершенными методами исследования. Им и его учениками в практику лабораторной техники были введены плотные питательные среды (картофель, желатина, свернутая сыворотка, мясо-пептонный агар), анилиновые красители, иммерсионная система, конденсор Аббе, микрофотографирование. Благодаря усовершенствованию техники и методики микробиологических исследований Р. Кох окончательно установил этиологию сибирской язвы (1876), открыл возбудителей туберкулеза (1882), холеры (1883) и получил из туберкулезных микобактерий туберкулин (см. стр. 261).

Р. Кох произвел подробное исследование раневых инфекций, разработал способ выделения в чистой культуре патогенных бактерий. Он создал крупную школу микробиологов. Его учениками были К. Эберт, Г. Гаффки, Э. Клебс, Ф. Леффлер, С. Китазато и многие другие.



И. И. Мечников (1845—1916).

### Проблема невосприимчивости к инфекционным болезням, специфическая терапия и профилактика их

Успехи медицинской микробиологии в области этиологии инфекционных болезней естественно обусловили необходимость изучения механизмов защитных реакций — иммунитета. В разработку этого очень важного для теории и практики вопроса большой вклад внес выдающийся русский ученый И. И. Мечников (1845—1916) — основатель учения о невосприимчивости организма к инфекционным болезням.

Классические работы И. И. Мечникова по биологической теории иммунитета определили новый этап в развитии медицины. В итоге многолетних исследований И. И. Мечников открыл и изучил процесс внутриклеточного пищеварения у некоторых животных, осуществляемый клетками мезодермального происхождения. Произведенный им в 1882 г. опыт над прозрачными личинками морских звезд показал, что мезодермальные клетки защищают тело этих животных от введенных в них инородных веществ. Эти наблюдения дали основания предположить, что подобные клетки (лейкоциты, клетки селезенки, костного мозга и др.) выполняют функцию защиты от болезнетворных микробов, проникших в организм животных и человека. Мезодермальные клетки

И. И. Мечников назвал фагоцитами. Фагоцитарная теория иммунитета была изложена им в 1883 г. на VII съезде русских естествоиспытателей и врачей в Одессе.

Учение о фагоцитозе послужило основой для понимания явлений воспаления. И. И. Мечников показал, что воспаление является активной реакцией против болезнетворных микробов, обеспечивающей защиту организма, которая сформировалась в процессе эволюционного развития животных и человека.

Много внимания И. И. Мечников уделял выяснению причин преждевременного старения и борьбе за долголетие человека. Им было заложено начало учения об антагонизме микробов, впоследствии использованного в деле получения антибиотиков. Совместно с французским микробиологом Э. Ру в 1903 г. И. И. Мечников разработал метод воспроизведения экспериментального сифилиса. Он изучал также туберкулез и многие другие вопросы биологии и медицины.

И. И. Мечников был организатором первой в России бактериологической станции в Одессе (по ул. Толстого, 4, сохранился дом, на фасаде которого имеется доска с надписью «Здесь помещалась первая в России бактериологическая станция, созданная И. И. Мечниковым, 1886—1888 гг.»).

Прогрессивная научная и общественная деятельность И. И. Мечникова навлекла на него преследования со стороны царского правительства. Ученый с мировым именем в расцвете сил вынужден был покинуть родину. В течение 28 лет (1888—1916), до конца



П. Эрлих (1854—1915).

своей жизни, он работал в Париже в Институте Пастера.

И. И. Мечников был ярким выразителем научной мысли, ученым-патриотом. Находясь в Париже, он оставался русским подданным и часто приезжал в Россию с научными целями, всячески содействовал развитию медицинской науки. И. И. Мечниковым была создана большая школа микробиологов (Г. Н. Габричевский, А. М. Безредка, И. Г. Савченко, Л. А. Тарасевич, Н. Ф. Гамалея, Д. К. Заболотный, Н. Я. и Ф. Я. Чистович).

Изученные И. И. Мечниковым вопросы фагоцитоза дали толчок к появлению ряда работ, в которых доказано, что в защитных реакциях организма большую роль играют особые вещества

Годы	Авторы	Микроорганизмы
1839	И. Швабе	
1843	Д. Груби	
1849—1854	А. Поллендер, К. Давен, Ф. А. Брауэлл	Возбудитель фавуса
1859	Д. Ф. Ламбль	Возбудитель трихофитии
1868—1873	О. Обермейер	Бациллы сибирской язвы
1873—1874	Г. Газен	Лямблии
1874—1885	Т. Вильрот, Л. Пастер, А. Огстон, Ф. Фелдман, Ф. Розенбах, Ш. Шамберлан, А. Вейксельбаум	Боррели возвратного тифа
1875	Ф. А. Леш, Ф. Шаудин	Микобактерии лепры
1877—1916	Л. Пастер, Ж. Жубер, Р. Кох, Г. Неттал, Ф. Нови, М. В. Вейнберг, К. Сеген	Патогенные стрептококки
		Возбудитель амёбиаза
		Клостридии газовой анаэробной инфекции

Годы	Авторы	Микроорганизмы
1878—1884	Р. Кох, Л. Пастер, А. Огстон, Ф. Розенбах	Патогенные стафилококки
1879	А. Нейссер	Гонококки
1880	К. Эберт, Г. Гаффки	Сальмонеллы брюшного тифа
1882	Р. Кох	Микобактерии туберкулеза
1882	С. Фриш, Н. Волкович	Возбудитель риносклеромы
1882	Ф. Леффлер, Х. Шюти	Возбудитель сапа
1883	Р. Кох	Холерный вибрион
1883—1884	Э. Клаебс, Ф. Леффлер	Коринебактерии дифтерии
1884	Ф. Розенбах	Возбудитель эризипелоида
1884	А. Николабер	Клостридии столбняка
1885	Т. Эрерих	Кишечная палочка
1885—1898	Д. Салмон, А. Гертнер, К. Кенте, Ж. Нобель	Возбудители сальмонеллезов — пищевых токсикоинфекций
1885	К. Френкель	Возбудитель крупозной пневмонии
1885—1899	П. Феррари, О. В. Петерсен, А. Докрей, П. Уина	Палочка мягкого шанкра
1886—1914	Д. Брюс, Б. Банг, Ж. Траум	Бруцеллы
1887	А. Вейксельбаум	Менингококк
1887	К. Гари	Возбудитель актиномикоза
1888	К. Фридендер	Палочка пневмонии
1888	В. Картер	Возбудитель содоку (болезни укуса крыс)
1891—1892	М. И. Афанасьев, Р. Пфейффер	Палочки инфлюэнцы
1891—1898	А. Шантемес, Ф. Выдаль, К. Шига	Бактерии дизентерии
1900—1917	С. Флекснер, К. Зонне, К. Шмитц, М. И. Шутинер	Бактерии дизентерии
1892	Д. И. Ивановский	Вирус мозаичной болезни табака
1892—1906	Г. Гуаринери, Э. Пашен	Вирус натуральной оспы
1893	Р. Аббель	Палочка озены
1894	А. Иерсен, С. Китагато	Пастереллы чумы
1896	Ш. Ашар, Р. Бансод, Г. Шоттвольер, А. Брон	Сальмонеллы паратифов А и В
1896	Э. ван Эрменгем	Клостридии ботулизма
1897	Ф. Леффлер, П. Фрош	Вирус шугры
1898—1903	В. Бабеш, А. Негри	Внутриклеточные включения при бешенстве (тельца Бабеша — Негри)
1898—1903	П. Ф. Боровский, У. Лейшман	Лейшманы
1901	У. Рид	Вирус желтой лихорадки
1902	Дж. Даттон, Ж. Ставенс	Возбудитель сонной болезни
1904—1913	Р. Росс, Е. П. Джунковский	Боррели клещевого возвратного тифа
1905	Ф. Шаудин, Э. Гофман	Трепонема сифилиса
1905	Ж. Борде, О. Жангу	Палочка коклюша
1908	Ш. Николь, Л. Мансо	Токсоплазмы
1908—1909	К. Ландштейнер и Э. Поппер	Вирус полиомелита
1910—1916	Г. Риккетс, С. Провачек	Риккетси сыпного тифа
1911—1917	Арагао, Э. Пашен	Вирус ветряной оспы
1912	А. Уайтмор, К. Кришнасвами	Возбудитель миелондоза
1914—1915	Р. Инано и У. Ило	Возбудитель лептоспироза
1926	Э. Маррей	Листерии
1933	У. Смит, К. Эндрус и П. Лэдлоу	Вирус гриппа
1933	К. Мейер	Возбудитель орнитоза
1934	К. Джонсон, Э. Гудпасчур	Вирус паротита
1934—1938	М. Хаяши, А. А. Смородинцев, А. К. Шубладзе	Вирус японского энцефалита
1937	Л. А. Зильбер, М. П. Чумаков, В. Д. Соловьев, Е. Н. Ленкович	Вирус клещевого энцефалита
1938	Х. Плотц	Вирус кори
1940—1946	А. А. Смородинцев, М. П. Чумаков	Вirusы геморрагических лихорадок
1942—1962	Г. Финдли, Ф. Мак Калум, У. Райтсел	Вirusы инфекционного гепатита
1944	М. Итон и др.	Возбудитель атипичной пневмонии
1948—1956	Г. Долдорф, Г. Сиклес, Дж. Эндерс, Дж. Мельник и др.	Вirusы Коксаки и ЕСНО
1953	У. Роу и др.	Аденовирусы
1957	С. Стюарт, Б. Эдди	Вирус полиомы
1967	А. Корнберг	Синтез вирусной ДНК

сыворотки крови, вырабатываемые специальными клетками под влиянием микробов и их ядов (П. Эрлих, Р. Пфейфер, Ж. Борде и др.).

В 1888 г. французские ученые Э. Ру и А. Иерсен установили, что возбудитель дифтерии продуцирует биологический яд (токсин), и выяснили его значение в развитии болезни. В 1890 г. немецкий ученый Э. Беринг и японский исследователь С. Китагато путем повторных введений животным небольших доз столбнячного или дифтерийного токсина изготовили соответствующие иммунные сыворотки, предохраняющие животных от смертельного отравления их токсинами. Э. Ру в Институте Пастера получил противодифтерийную сыворотку и применил ее для лечения детей, больных дифтерией. В России противодифтерийная сыворотка была изготовлена Г. Н. Габричевским в 1894 г.

Эти открытия послужили основой для выработки лечебных сывороток против ботулизма, газовой анаэробной инфекции, укуса ядовитых змей и др.

Немецкий исследователь П. Эрлих (1854—1915) создал теорию гуморального иммунитета, вокруг которой возникла длительная и упорная борьба лагеря: сторонников П. Эрлиха и его противников во главе с И. И. Мечниковым. Эта полемика вызвала бурный поток исследований вопросов иммунитета и привела к большим практическим результатам: были разработаны более совершенные лабораторные методы диагностики инфекционных болезней, получены вакцины против брюшного тифа, холеры, чумы и других болезней. Благодаря широкой дискуссии было установлено, что восприимчивость к инфекционным заболеваниям зависит как от клеточного, так и от гуморального иммунитета. В 1908 г. за разработку учения об иммунитете И. И. Мечникову и П. Эрлиху была присуждена Нобелевская премия.

В продвижении вперед медицинской микробиологии большие заслуги принадлежат ученым, открывшим возбудителей многих инфекционных заболеваний.

В XX веке были проведены весьма важные исследования в области специфической профилактики заразных болезней. В 1924—1925 гг. Г. Рамон



А. Флеминг (1881—1955).

разработал метод изготовления анатоксинов (обезвреженных формалином токсинов), с помощью которых стали успешно проводиться прививки против дифтерии и столбняка. Были получены ослабленные возбудители против туберкулеза (А. Кальметт и Ш. Герен, 1919), чумы (Г. Жирар и Ж. Робик, 1931), желтой лихорадки (М. Тейлер, 1936), туляремии (Н. А. Гайский, Б. Я. Эльберт, 1939—1942), полиомиелита (А. Себни, 1954—1958) и ряд других вакцин.

Высокой оценки заслуживают работы, позволившие открыть салварсан (П. Эрлих), бактериофаги (Ф. д'Эрелль), сульфаниламиды (Г. Домагк и др.), пенициллин (А. Флеминг, Э. Чейн, Г. Флори), стрептомицин (З. Ваксман, А. Шатц, Э. Буги) и другие антибиотики, благодаря применению которых современная медицина достигла больших успехов.

Новым этапом в микробиологии следует считать развитие за последние два десятилетия генетики микроорганизмов и вирусов, в результате чего были выявлены биохимические механизмы наследственности и изменчивости. Генетика бактерий и вирусов имеет очень большое значение в возникновении новой отрасли знания — молекулярной биологии.

Успехи микробиологии содействовали расцвету учения об инфекционных бо-

лезнях, эпидемиологии, вирусологии, иммунологии, хирургии, гигиены и др. Можно без преувеличения сказать, что в настоящее время нет ни одной медицинской дисциплины, прогрессу которой не способствовали бы открытия в области микробиологии.

#### Развитие микробиологии в дореволюционной России и СССР

В начале XVIII века Россия вступила на путь быстрого экономического прогресса. Реформы Петра I устранили препятствия для развития торговли и промышленности, Петр I интересовался прикладными науками и стремился насадить их в России. Находясь в 1698 г. в Голландии (в г. Дельфте), он пригласил к себе А. Левенгука, который ознакомил его с микроскопом, показал ему движение крови в капиллярах и продемонстрировал ряд микроскопических объектов.

В мастерских при Российской академии наук стали изготавливать ахроматические микроскопы, с помощью которых ученые исследовали мир мельчайших организмов.

Расцвету естествознания во многом способствовали работы М. В. Ломоносова (1711—1765), который первым в России для изучения вопросов минералогии и химии использовал микроскоп.

Развитие микробиологии связано с именами замечательного врача и ученого Д. С. Самойловича (см. стр. 7), а также выдающегося биолога-экспериментатора, врача-микробиолога М. М. Тереховского (1740—1796).

В своем капитальном труде М. М. Тереховский установил, что нагревание обеспложивает питательные субстраты. Он утверждал, что организмы вообще и микроорганизмы в частности не создаются какой-то творческой силой, а по закону, общему для всех живых существ, происходят путем размножения.

Большой вклад внес в микробиологию современник Л. Пастера и И. И. Мечникова Л. С. Ценковский (1822—1887), который в своих исследованиях указал на сходство бактерий с микроскопическими синезелеными водорослями. В 1883 г. Л. С. Ценковский получил высокоэффективную, устойчивую и безвредную вакцину,



С. Н. Виноградский (1856—1953).

которая в течение более 60 лет использовалась в нашей стране для профилактики сибирской язвы среди сельскохозяйственных животных. Л. С. Ценковский доказал, что образование сахарного клека происходит под влиянием определенных бактерий (*Leucopostoc mesenteroides*), и разработал способ предупреждения этого вредного явления в сахарном производстве.

В конце XIX века возникла сельскохозяйственная микробиология, основателем которой был С. Н. Виноградский (1856—1953). Исследования С. Н. Виноградского можно с полным правом отнести к числу важнейших достижений сельскохозяйственной науки и практики. В 1890 г. он открыл нитрифицирующие бактерии и изучил их значение в круговороте азота в природе. С. Н. Виноградским и М. Бейерником (1851—1931) были выявлены азотфиксирующие бактерии.

Большую роль сыграли русские ученые в развитии медицинской протозоологии. Ф. А. Леш (1840—1903) наблюдал в 1875 г. в испражнениях больного дизентерией амебы, которые Ф. Шаудином были идентифицированы как *Entamoeba coli* и *Entamoeba histolytica*. В 1898 г. П. Ф. Боровский (1863—1932) открыл возбудителя кожного лейшманиоза (см. стр. 335).

Отечественной наукой заложено начало изучения нового раздела биологии — вирусологии (учение





Д. И. Ивановский (1864—1920).



Н. Ф. Гамалея (1859—1949).

о вирусах), основоположником которой является Д. И. Ивановский (1864—1920). Работая в Никитском ботаническом саду (Южный берег Крыма) по изучению мозаичной болезни табака, причинявшей огромный урон табачным плантациям, в 1892 г. Д. И. Ивановский установил, что эта болезнь, распространенная в Крыму и на Кавказе, вызывается вирусом, который обладает высокой заразительностью и строго выраженной специфичностью действия. Открытие Д. И. Ивановского показало, что наряду с клеточными формами существуют живые системы, не видимые в обычных световых микроскопы, проходящие через мелкопористые фильтры и лишенные клеточной структуры. Спустя 6 лет после открытия Д. И. Ивановского М. Бейерник подтвердил данные, полученные русским ученым. Благодаря замечательным исследованиям Д. И. Ивановского, Ф. Леффлер и П. Фрош в 1897 г. установили вирусную этиологию ишсура, а в дальнейшем были открыты и изучены возбудители многих вирусных заболеваний человека, животных и растений.

В 1898 г. современник Л. Пастера и ближайший сотрудник И. И. Мечникова Н. Ф. Гамалея (1859—1949) наблюдал явление растворения микробов, которое, как было установлено Ф. д'Эреллем, обусловлено действием фага (вирус бактерий).

Под руководством И. И. Мечникова

Н. Ф. Гамалея участвовал в создании в Одессе первой бактериологической станции в России и второй в мире пастеровской станции. Его исследования посвящены изучению инфекции и иммунитета, изменчивости бактерий, профилактике сыпного тифа, оспы, чумы и других болезней.

Развитие микробиологии оказало благотворное влияние на прогресс учения об инфекционных заболеваниях. Микробиологические методы стали широко использоваться при изучении вопросов, касающихся локализации возбудителей в организме, путей передачи возбудителей эпидемических болезней и способов борьбы с ними.

Большая заслуга в прогрессе учения об инфекционных болезнях принадлежит многим русским исследователям, самоотверженным борцам за охрану здоровья человека, замечательные открытия которых характеризуются гуманностью и примерами самопожертвования как в научной, так и в практической медицинской деятельности.

Исключительный героизм проявили И. А. Деминский, М. А. Лебедева, В. И. Турчинович-Вижникевич, И. В. Мамонтов, М. Ф. Шрайбер, А. Л. Берлин и др., которые заразились во время работы по изучению чумы и погибли от этой инфекции.

Г. Н. Минх и О. О. Мочутковский в опытах на самих себе установили заразность возвратного и сыпного тифов



Д. К. Заболотный (1866—1929).

и пришли к правильному заключению, что эти болезни должны передаваться кровососущими насекомыми.

Основоположнику московской микробиологической школы Г. Н. Габричевскому (1860—1907) принадлежат труды по исследованию скарлатины, дифтерии, чумы и других инфекций. Он организовал в Москве производство противодифтерийной сыворотки и успешно применил ее для лечения детей, больных дифтерией.

Заслуженной славой окружено имя Д. К. Заболотного (1866—1929), который совместно с В. К. Высоковичем изучал эпидемиологию чумы. Он доказал лечебное действие противочумной сыворотки, механизм приобретенного иммунитета, научно обосновал эпидемиологическую роль сурков (тарбаганов) в образовании природных очагов чумы, установил литическое действие сывороток больных сифилисом на трепонемы.

К числу выдающихся ученых принадлежат Е. И. Марциновский, посвятивший свои исследования вопросам борьбы с малярией, лейшманиозом, клещевым возвратным тифом, бруцеллезом, москитной лихорадкой; Л. А. Тарасевич, изучавший механизм действия ферментов фагоцитов, эффективность предохранительных прививок против туберкулеза, методы борьбы с сыпным тифом и другими болезнями; И. Г. Савченко, исследовавший вопросы иммуни-

тета при сибирской язве, холере, возвратном тифе, скарлатине и других инфекционных болезнях, принимавший активное участие в мероприятиях по профилактике эпидемических заболеваний.

Этими именами далеко не исчерпывается список крупных отечественных ученых-микробиологов. К ним следует отнести многих других исследователей, обогативших микробиологическую науку и практику борьбы с инфекционными болезнями.

Говоря о медицинской микробиологии, следует отметить прежде всего вклад, сделанный в эту науку советскими учеными, которыми справедливо гордится советское здравоохранение, достигшее больших успехов в борьбе с инфекционными болезнями.

Благодаря научно обоснованному использованию методов ранней диагностики, активному выявлению больных, их госпитализации, эффективному обезвреживанию внешней среды, широко внедрению прививок в нашей стране в течение 45 лет не было эпидемии холеры.

На основе советского законодательства об обязательном оспопрививании и в результате большой научно-исследовательской и научно-практической работы по усовершенствованию производства и контролю оспенной вакцины в 1936 г. осуществлена победа над натуральной оспой.

В годы Великой Отечественной войны противэпидемическая служба обеспечила успех профилактики инфекционных заболеваний как на фронтах, так и в тылу среди гражданского населения. В этом деле большая заслуга принадлежит медицинской микробиологии.

В 1960 г. на всей территории Советского Союза ликвидирована малярия, которая раньше была широко распространенной болезнью.

Советскими учеными выявлены бывшие ранее неизвестными инфекционные заболевания: клещевой энцефалит, риккетсиозные заболевания, передаваемые клещами, геморрагические лихорадки, и разработаны эффективные мероприятия по их профилактике; изучены очаги других трансмиссивных болезней, передаваемых насекомыми и клещами; введены в практику новые лечебные и профилактические препараты, методы

лабораторных исследований и сделан ряд других открытий.

В результате значительного улучшения условий жизни советских людей, эффективных лечебных и профилактических мер общая смертность снизилась

## КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ МИКРОБОВ

Микроорганизмы являются древнейшими представителями живых существ на Земле. Они возникли около 2 млрд. лет назад. Проблема происхождения и эволюции микроорганизмов чрезвычайно сложна. Одни исследователи полагают, что микробы являются первичными живыми существами. По мнению других, микробам предшествовали неклеточные формы организмов (архебионты, фотобионты, протобионты и др.). В настоящее время многие ученые считают, что развитие организмов происходило в следующем направлении: вирусы, содержащие РНК, вирусы, имеющие в своем составе ДНК, хламидии, риккетсии, микоплазмы, бактерии, синезеленые водоросли, низшие и высшие грибы, растения и животные.

О происхождении патогенных микроорганизмов говорится в разделе «Инфекция и инфекционный процесс» (см. стр. 105).

Медицинская микробиология изучает главным образом патогенные бактерии, актиномицеты, трепонемы, микоплазмы, риккетсии, вирусы, грибы, простейшие, условно объединенные под общими названиями «микробы» или «микроорганизмы».

Микробы в большинстве своем представляют невидимые простым глазом многоклеточные организмы (синезеленые водоросли, некоторые грибы, хламидобактерии, одноклеточные (бактерии, актиномицеты, спирохеты, простейшие) и неклеточные организмы (вирусы).

В морфологический период (XVII—XVIII вв.) развития микробиологии в исследованиях господствовал односторонний (описательный) подход: микробы изучались без учета их эволюции, изменчивости и связи с условиями внешней среды, вследствие чего дан-

в 4 раза, а детская — в 10 раз, средняя продолжительность жизни возросла с 32 лет в 1913 г. до 70 лет в 1963 г. Имена ученых, внесших определенный вклад в микробиологию, указаны в соответствующих разделах учебника.

ные микробиологии не могли применяться в сельском хозяйстве, промышленности и медицине.

В течение XIX столетия был накоплен большой фактический материал о различных свойствах микроорганизмов, постепенно увеличивался список микробных видов и, естественно, возникла необходимость систематики и таксономии их.

К. Леман и Р. Нейман в 1896 г. положили начало созданию научно обоснованной классификации микробов, согласно которой все микроорганизмы были подразделены на три семейства: Соссасеае, Вактериасеае, Спирилласеае. В последующем эта классификация претерпела существенные изменения и была в значительной степени дополнена, однако и в измененном виде она не могла удовлетворить микробиологов и постепенно уступила место более совершенным и современным классификациям (Д. Берджи, Н. А. Красильников и др.).

Трудным и вместе с тем очень важным вопросом в классификации микроорганизмов является понятие о виде. Было предложено много определений вида у микробов.

На основании современных данных вид у микробов рассматривают как совокупность родственных организмов: а) имеющих общий корень происхождения; б) обособленных в результате обитания в определенной среде; в) приспособленных к определенным условиям обитания; г) обладающих сходным обменом веществ, характером межвидовых отношений; д) близких между собой по морфологическим, физиологическим признакам и генетическому аппарату.

В установлении видовой принадлежности микроорганизмов большое значение, вероятно, будет иметь такой постоянный критерий,

как отношение азотистых оснований в ДНК:  $\frac{\text{гуанин} + \text{цитозин}}{\text{аденин} + \text{тимин}}$ . У кластридий перфрингенс оно равно 0,45, у стрептококков — 0,51, у дрожжей — 0,56, у сенной палочки — 0,74, у кишечной палочки — 1,09, у коринебактерий дифтерии — 1,20, у микобактерий туберкулеза — 2,08, у сарсин — 2,57, у актиномицетов — 2,73 и т. д.

Для того чтобы решить, к какому виду относится изучаемый микроорганизм, необходимо вначале установить основные его признаки, а затем по этим признакам отождествлять (идентифицировать) и по определителю находить его место в классификации микробов.

В микробиологии, так же как и в биологии, для обозначения видов принята двойная (бинерная) номенклатура, которая характеризуется тем, что каждый вид имеет родовое и видовое название. Родовое название пишется с прописной буквы, видовое — со строчной. Так, например, гноеродный стафилококк называется *Staphylococcus aureus*, бактерия сибирской язвы — *Bacillus anthracis*, коринебактерия дифтерии — *Corynebacterium diphtheriae*, микобактерия туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*, кластридии столбняка — *Clostridium tetani* и т. д.

Если при изучении выделенных бактерий обнаруживаются отклонения от типичных видовых свойств, то такую культуру рассматривают как разновидность. Разновидность — это такие микроорганизмы, которые отличаются каким-либо небольшим наследственным признаком.

Под термином штамм подразумевают культуру микробов, выделенную из организма человека, животного или из внешней среды.

Смешанными культурами называют разведения неоднородных микроорганизмов, выделенных из естественных субстратов (нестерильных полостей, тканей организма, пищевых продуктов, воды, воздуха, почвы, смывов с предметов). Чистые культуры представляют собой микроорганизмы одного вида.

В связи с развитием генетики и селекции микроорганизмов в микробиологию введено понятие популяции — элементарная эволюционная единица (структура), под которой подразуме-

вают совокупность особей определенного вида, внутри которой нет заметных изоляционных барьеров, между ними происходит свободное скрещивание. К л о и представляет собой совокупность особей, происходящих от одной клетки.

## КЛАССИФИКАЦИЯ БАКТЕРИИ

Наиболее широкое распространение в медицинской микробиологии имеет Международная классификация, составленная американским бактериологом Д. Берджи, в определителе которого (седьмое издание, 1957 г.) дано подробное описание более 1500 видов микробов (общее число видов известных бактерий свыше 3000).

Все низшие организмы растительного мира — *Protophyta* — подразделяют на три класса: *Schizophyceae*, *Schizomycetes*, *Microtatiobioles*.

В класс *Schizophyceae* входят микроорганизмы, составляющие большую группу синезеленых водорослей, среди которых нет патогенных для животных и человека видов.

Класс *Schizomycetes* включает 10 порядков, из которых пять (II, III, VI, VII, VIII) не имеют патогенных для человека и теплокровных представителей. Наиболее важные патогенные для человека и животных роды приводятся в сокращенном виде.

Порядок *Pseudomonadales* (подвижные клетки с полярными жгутиками и неподвижные)

Семейство *Spirillaceae*

Род *Vibrio*  
Род *Spirillum*

Порядок *Eubacteriales* (истинные бактерии — кокковидные, палочковидные подвижные с перитрихальными жгутиками и неподвижные)

Семейство *Micrococcaceae*

Род *Micrococcus*  
Род *Staphylococcus*

Семейство *Neisseriaceae*

Род *Neisseria*

Семейство *Lactobacillaceae*

Род *Diplococcus*  
Род *Streptococcus*  
Род *Peptostreptococcus*

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

Тип вирусов (Vira) подразделяют на два подтипа: подтип Deovirgа, вирусы которого содержат главным образом ДНК, и подтип Ribovira — вирусы, включающие РНК.

На IX Международном конгрессе по микробиологии (Москва, 1966) обсуждена новая классификация вирусов, построенная на результатах изучения типов нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), анатомии вирионов: тип симметрии (спиральная, кубическая, бинарная), количество капсомеров для вирусов с кубической симметрией и диаметр нуклеокапсида для вирусов со спиральной симметрией, наличие наружной оболочки.

Все известные в настоящее время вирусы (более 3000) объединены в 5 классов, 8 порядков, 21 семейство. Семейства состоят из родов, внутри которых имеются виды, обозначаемые латинскими названиями по биномиальному принципу.

Однако вопрос классификации и таксономии вирусов окончательно не решен и в настоящее время пользуются временной Международной классификацией.

### Вирусы, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК)

#### По ксвирусы

Вирус натуральной оспы  
Вирус герпеса простого  
Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая

#### Аденовирусы

Возбудители аденовирусных инфекций

#### Фаги

Бактериофаги (вирусы бактерий)  
Цианофаги (вирусы синезеленых водорослей)  
Актинофаги (вирусы актиномицетов)

### Вирусы, содержащие рибонуклеиновую кислоту (РНК)

#### Миксовирусы

Вирус гриппа  
Вирусы парагриппозные  
Вирус респираторно-синцитиальный

Вирус эпидемического паротита  
Вирус кори  
Вирус бешенства

#### Пикорнавирусы

Вирус эпидемического полиомиелита  
Вирусы Коксаки и ECHO  
Вирус ящура

#### Арбовирусы

Вирус клещевого энцефалита  
Вирус японского энцефалита  
Вирусы геморрагических лихорадок  
РНК-фаги, поражающие мужские особи *E. coli*  
Другие вирусы

#### Вирусы опухолей и лейкозов Неклассифицированные вирусы

Возбудитель инфекционного гепатита

#### Другие вирусы

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИБОВ (FUNGI, MYCETES)

Тип настоящих грибов (Eumycophyta) насчитывает свыше 80 000 видов и подразделяется на классы.

Класс I. Миксомицеты (*Mycomyces*)  
Класс II. Фикомицеты (*Phycomycetes*)

#### Порядок Mucogales

##### Семейство Mucogaceae

Род *Mucog*. К патогенным видам относят *Mucog muscedo*, *Mucog racemosus*, *Mucog exitiosus* и др., которые у человека вызывают мукоромикозы.

Класс III. Аскомицеты (*Ascomycetes*)

#### Порядок Saccharomycetales

##### Семейство Saccharomycetaceae

Род *Saccharomyces*. Типовые виды: *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces ellipsoides*.

Род *Blastomyces*. Типовые виды: *Blastomyces dermatitidis*, *Blastomyces brasiliensis*.

Род *Torulopsis*. Типовые виды: *Torulopsis muisa*, *Torulopsis otophylla*.

Род *Cryptococcus*. Типовой вид *Cryptococcus neoformans*.

Род *Candida*. Типовые виды: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*.

#### Порядок Plectascales

##### Семейство Aspergillaceae

Род *Aspergillus*. Патогенные виды: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus can-*

*didus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*.

Род *Penicillium*. Патогенные виды: *Penicillium minutum*, *Penicillium citro-roseum*, *Penicillium linguae*, *Penicillium glaucum*, *Penicillium album*, *Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum* используются в качестве продуцентов пенициллина.

#### Класс IV. Базидиомицеты (*Basidiomycetes*)

Одни виды грибов используют в пищу (съедобные грибы), другие вызывают заболевания растений (головня поражает зерновые культуры, ржавчинные грибы паразитируют в подсолнечнике). Имеется ряд видов, обладающих ядовитыми свойствами при употреблении их в пищу человеком (опенок ложный, мухомор красный, мухомор пантерный, бледная поганка и др.).

#### Класс V. Несовершенные грибы (*Fungi imperfecti*)

#### Порядок Hyphomycetales

##### Семейство Conidiosporaceae

#### Порядок Melanconiales

##### Семейство Mycodermaceae

#### Порядок Sphaeropsidales

##### Род *Trichophyton*. Патогенные виды:

*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton gypseum*.

Род *Achorion*. Патогенный вид *Achorion schoenleini*.

Род *Epidermophyton*. Патогенные виды: *Epidermophyton inguinale*, *Epidermophyton kaufmann-wolf*.

Род *Sporotrichum*. Патогенные виды: *Sporotrichum goueroti*, *Sporotrichum schencki*, *Sporotrichum beurnmanni*.

Род *Madurella*. Патогенные виды: *Madurella americana*, *Madurella mycetomi*.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОСТЕЙШИХ (PROTOZOA)

Систематика простейших основана на способах движения, размножения и циклах развития. Тип Protozoa насчитывает свыше 30 000 видов и подразделяется на 4 класса. Патогенных для человека видов не более 20 и столько же условно патогенных. В данной классификации приводятся только представители, имеющие определенное значение для медицинской паразитологии.

## Семейство Brucellaceae

Род *Pasteurella*

Род *Francisella*

Род *Bordetella*

Род *Brucella*

Род *Haemophilus*

## Семейство Enterobacteriaceae

Род *Escherichia*

Род *Klebsiella*

Род *Proteus*

Род *Salmonella*

Род *Shigella*

## Семейство Bacillaceae

Род *Bacillus*

Род *Clostridium*

## Семейство Corynebacteriaceae

Род *Corynebacterium*

### Порядок Actinomycetales (актиномицеты — нитевидные, ветвящиеся клетки)

## Семейство Mycobacteriaceae

Род *Mycobacterium*

## Семейство Actinomycetaceae

Род *Nocardia*

Род *Actinomyces*

## Семейство Streptomycetaceae

## Семейство Actinoplanaceae

### Порядок Spirochaetales (спирохеты и трепонема, цитоплазма клеток спирально закручена вокруг тонкой осевой нити, нерigidные, подвижные)

## Семейство Spirochaetaceae

## Семейство Treponemataceae

Род *Borrelia*

Род *Treponema*

Род *Leptospira*

### Порядок Mycoplasmales (мелкие, полиморфные, фильтрующиеся микроорганизмы, патогенные виды вызывают плевропневмонию крупного рогатого скота, агалактию коз, овец, атипичные пневмонии и уретриты у человека и др.).

## Класс Microsporidiales

### Порядок Rickettsiales

## Семейство Rickettsiaceae

Род *Rickettsia*

Род *Coxiella*

## Семейство Chlamydiaceae

Род *Chlamydia*

Род *Miyagawanella*

## Семейство Bartonellaceae

## Семейство Anaplasmaceae

**Класс I. Жгутиковые (Mastigophora или Flagellata).** Включает 3000 видов свободноживущих и 750 видов паразитов

Порядок *Protomonadina*

Семейство *Trypanosomidae*

Род *Trypanosoma*. Типовые виды: *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodosiense* — возбудители африканского трипанозомоза (сонная болезнь). *Trypanosoma cruzi* — возбудитель американского трипанозомоза (болезнь Чагаса).

Род *Leishmania*. Типовые виды: *Leishmania donovani* — возбудитель висцерального лейшманиоза (калазар), *Leishmania tropica* — возбудитель кожного лейшманиоза (пендинская язва), *Leishmania brasiliensis* — возбудитель южноафриканского лейшманиоза.

Род *Toxoplasma* (систематическое положение токсоплазм окончательно не установлено). Типовой вид *Toxoplasma gondii* — возбудитель токсоплазмоза птиц, грызунов, диких и домашних животных, человека.

Семейство *Distomatidae*

Род *Lambliа*. Типовой вид *Lambliа intestinalis* — возбудитель лямблиоза (энтерита) у людей.

Порядок *Polymastigina*

Семейство *Trichomonadidae*

Род *Trichomonas*. Патогенным для человека считаются *Trichomonas vaginalis* и условно патогенными — *Trichomonas intestinalis*, *Trichomonas buccalis*.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ БАКТЕРИИ

Бактерии (от греч. *bacteria* — палочка) представляют собой одноклеточные организмы, лишенные хлорофилла. По своим биологическим свойствам и способам размножения преимущественно путем поперечного деления они относятся к классу *Schizomycetes*, порядку *Eubacteriales*.

Величина бактерий измеряется микронами и колеблется от 0,1 (*Mycoplasma laidlawii* — самая мелкая бактерия) до 2—3 × 15—20 мк (*Spirillum volutans*), достигая длины даже до 1 мм (гигантские серобактерии). Большинство патогенных бактерий имеет размеры 0,2—10 мк.

20

**Класс II. Саркодовые (Sarcodina или Rhizopoda),** представляющие собой свободноживущие и паразитические виды амёб.

Порядок *Amoebina*

Семейство *Amoebidae*

Род *Entamoeba*. Типовой вид *Entamoeba histolytica* — возбудитель амебиаза человека

**Класс III. Спорозои (Sporozoa)** на ранних стадиях развития передвигаются с помощью псевдоподий, мужские гаметы имеют жгутики (более 1700 видов)

Порядок *Gregarinida*

Семейство *Plasmodiidae*

Род *Plasmodium*. Патогенные виды: *Plasmodium vivax* — возбудитель трехдневной малярии, *Plasmodium malariae* — возбудитель четырехдневной малярии, *Plasmodium falciparum* — возбудитель тропической малярии, *Plasmodium ovale* — возбудитель трехдневной малярии.

**Класс IV. Ресничные (Infusoria, Ciliata),** передвигаются благодаря наличию ресничек.

Семейство *Balantidiidae*

Род *Balantidium*. Типовой вид *Balantidium coli* — возбудитель балантиаза.

Подробное описание и характеристика простейших даны в курсе биологии. Краткие сведения о патогенных для человека видах простейших приводятся в специальной части медицинской микробиологии.

Форма микробов не является абсолютно постоянной, так же как и их размеры. Морфологические изменения встречаются у многих видов бактерий; бактерии изменяются под влиянием среды обитания. Обычно такого рода отклонения являются ненаследственными и называются модификациями. Однако при определенных условиях микробы обладают способностью сохранять присущие данному виду свойства (размер, форму), приобретенные ими в процессе эволюции.

По внешнему виду бактерий подразделяют на три основные формы: шаро-

видные (кокки), палочковидные (бактерии, бациллы и кластридии) и извитые (вибрионы и спирали).

**Кокки.** Шаровидные формы (рис. 1) бактерий бывают сферические, эллипсоидные, бобовидные и ланцетовидные. По расположению, характеру деления и биологическим свойствам кокки (от лат. *coccus* — кокк, шарообразный микроорганизм) подразделяют на 6 родов.



Рис. 1. Шаровидные формы бактерий.

1 — микрококки; 2а, 2б — диплококки; 3 — стрептококки; 4 — тетракокки; 5 — сарцины; 6 — стафилококки.

1. **Микрококки (Micrococcus)** характеризуются одиночным или беспорядочным расположением клеток. Они являются сапрофитами, обитателями воды, воздуха (*M. agilis*, *M. roseus*, *M. luteus* и др.).

2. **Диплококки (Diplococcus)** (от греч. *diploos* — двойной) делятся в одной плоскости и образуют парные кокки, соединенные по две особи. К диплококкам относятся пневмококк — возбудитель крупозной пневмонии, менингококк — возбудитель эпидемического менингита и гонококк — возбудитель гонорей и бленноррей.

3. **Стрептококки (Streptococcus)** (от греч. *streptos* — витой), делящиеся в одной определенной плоскости, располагаются цепочками различной длины. Имеются патогенные для человека стрептококки, вызывающие различные заболевания.

4. **Тетракокки (Tetradococcus)** (от греч. *tetra* — четыре), располагающиеся по четыре, делятся в двух взаимно перпендикуляр-

ных плоскостях. Крайне редко встречаются в качестве возбудителей болезней у человека.

5. **Сарцины (Sarcina)** (от лат. *sarcio* — связываю) — кокковые формы, которые делятся в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и выглядят в виде тупиков по 8, 16 и более клеток. Они часто встречаются в воздухе. Болезнетворных видов среди сарцин не установлено.

6. **Стафилококки (Staphylococcus)** (от греч. *staphyle* — виноградная кисть) — кокки, размножающиеся в нескольких плоскостях, располагаются скоплениями, имеющими иногда вид виноградных гроздьев. Некоторые виды стафилококков обладают способностью вызывать заболевания у животных и человека.

**Палочки.** Палочковидные (цилиндрические) формы (рис. 2) подразделяют на бактерии, бациллы и кластридии. К бактериям относятся такие микроорганизмы, которые, как правило, не образуют спор (кишечная, брюшнотифозная, паратифозные, дизентерийные, дифтерийные, туберкулезные и др.). К бациллам и кластридиям принадлежат микробы, в большинстве своем образующие споры (сенная, сибиреязвенная, столбнячная, газовая анаэробной инфекции и др.).

По форме палочковидные бактерии бывают короткими (туляремийная), длинными (сибиреязвенная), с закруг-

ленными (большинство палочек) и заостренными (фузобактерии) концами. По взаимному расположению цилиндрические формы распределяются на 3 подгруппы: 1) диплобактерии, располагающиеся парно по длине (бактерии пневмонии); 2) стрептобактерии (возбудители мягкого шанкра) и стрептобациллы — микробы (бациллы сибирской язвы); 3) бактерии и бациллы, которые располагаются без определенной системы (большинство палочковидных форм).

Одни палочковидные бактерии имеют булавовидные утолщения на концах



Рис. 2. Палочковидные формы бактерий.  
1 — диплобактерии; 2 — палочки с закругленными концами, заостренными, обрубленными и утолщенными; 3 — разные палочковидные формы и стрептобактерии.

(возбудители дифтерии), другие характеризуются способностью образовывать ветвления в виде боковых выростов (микобактерии туберкулеза и лепры).



Рис. 3. Извитые формы.  
1 — вибрионы; 2 — спиралли.

Общее число палочковидных бактерий значительно больше, чем кокковидных. Это объясняется лучшими условиями питания у палочковидных форм микробов в силу большей поверхности их тела по отношению к объему.

Извитые формы бактерий. К этой группе бактерий относятся вибрионы и спираллы (рис. 3).

1. *Вибрионы* (от лат. *vibrio*) — клетки, представляющие собой 1/4 часть завитка спирали бактериальной клетки и имеющие вид запятой. Типичными представителями этого рода являются холерный вибрион — возбудитель хо-

леры и водные вибрионы — обитатели многих пресных водоемов.

2. *Спираллы* (от лат. *spira* — изгиб) — извитые формы бактерий, имеющие изгибы с одним или несколькими оборотами спирали. Из патогенных известны один вид — *Spirillum minus* — возбудитель содоку, способный вызывать у человека болезнь, передающуюся через укус крыс и других грызунов.

Микробы обладают полиморфизмом — индивидуальной изменчивостью, при которой наблюдается

разнообразие форм клеток, проявляющееся независимо от возраста и стадии их развития. Они чрезвычайно пластичны и легко подвергаются изменениям под влиянием различных факторов: температуры, питательных веществ, солей, кислотности, продуктов метаболизма, дезинфицирующих агентов, лекарственных препаратов, ингибиторов ор-

Многолетние исследования микробиологов убедительно показывают, что особи первых поколений микробов, развивающиеся в свежей, благоприятной для их роста среде, отличаются от особей последующих поколений.

Особенно часто проявляется полиморфизм у бактерий при культивировании их в искусственных средах. В результате ответных реакций бактерий на физические и химические свойства питательного субстрата образуются различные по форме и величине клетки: сильно увеличенные, раздутые, шаровидные, колбовидные или нитевидные, а также фильтрующиеся формы. В зависимости от силы и глубины воздействия на микробную клетку изменения могут быть генотипическими (наследственными) и фенотипическими (не наследственными). **Генотипом** бактерий назы-

вают набор генетических детерминант, определяющих весь комплекс наследственных признаков. **Фенотип** — комплекс признаков, наблюдаемых у бактерий в конкретных условиях их существования.

В способности микробов изменяться под влиянием различных факторов внешней среды отражается всеобщий закон развития живых существ. Эти свойства изменчивости микроорганизмов учитываются в лабораторной диагностике инфекционных болезней, при изготовлении биологических препаратов, применяемых для профилактиче-

Ядро. Бактерии имеют недифференцированное ядро — нуклеонд, принимающее участие в жизнедеятельности, делении и спорообразовании. Нуклеонд находится в тесной связи с телом клетки и ее функциональными проявлениями во внешней среде.

Одни авторы утверждают, что нуклеонд бактерий имеет диффузный характер, другие считают, что бактерии имеют морфологически обособленные ядра, или хромосомы. Изучению ядерного вещества посвящены многочисленные и глубокие исследования. Пока выяснено лишь, что ядерный аппарат бакте-

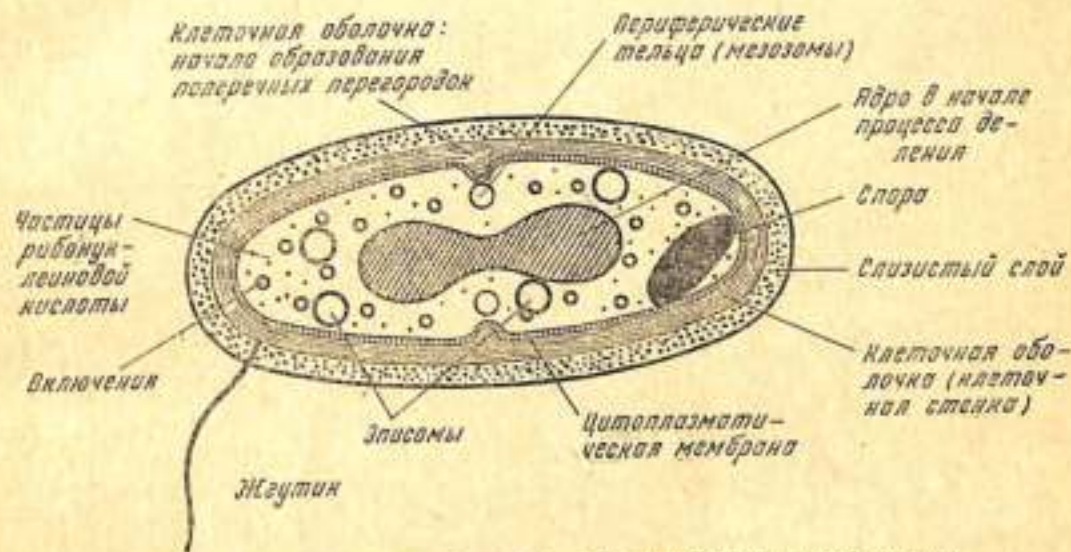


Рис. 4. Схематическое изображение строения бактериальной клетки.

ских и лечебных целей. Более полно этот вопрос освещен в разделе «Генетика микроорганизмов».

По своей структуре бактерии очень близки к клеткам растений и животных. Они состоят из ядра, цитоплазмы и оболочки.

Несмотря на внешнюю простоту устройства, бактериальная клетка представляет собой весьма сложное живое существо (рис. 4).

Строение бактерий изучается с помощью электронномикроскопических и микрохимических исследований, которые за последние годы в значительной степени усовершенствованы и позволяют достаточно точно определить структуру и составные части микроорганизмов.

риальной клетки расположен в центральной части тела и представляет собой плотный хромативный тяж (рис. 5). Высказано предположение, что на ранних этапах развития микробной клетки нуклеонд может находиться в дискретном (от лат. *discretus* — прерывистый, состоящий из отдельных частей) или оформленном состоянии.

До сего времени не решен вопрос о характере деления бактерий: является ли оно амитотическим или митотическим. Спорным остается также и вопрос о химическом составе нуклеонда: состоит ли он только из ДНК или в его состав входит наряду с ДНК и белок.

Бактериальный нуклеонд у активно растущих клеток имеет такой же коэффициент преломления света, как и цитоплазма. Соотношение ядерного вещества к цитоплазме колеблется в преде-

лах от 1:2 до 1:10. Обнаружение ядерной субстанции возможно с помощью микрохимической реакции Робинсу и Фельгена на ДНК, благодаря которой можно дифференцировать рибонуклеиновую кислоту происхождения от дезоксирибонуклеиновой кислоты, находящейся в ядерном веществе.



Рис. 5. Ультратонкий срез клетки *Aerobacter aerogenes*.  
1 — ядерная вакуоля; 2 — плотный тельца.

Цитоплазма бактерий представляет собой дисперсную смесь коллоидов, состоящую из воды, белков, углеводов, липидов, минеральных соединений и

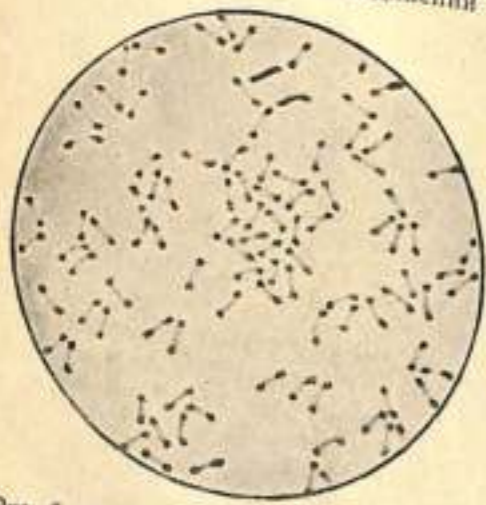


Рис. 6. Гранулы волютина у *Corynebacterium diphtheriae*.

других веществ. При старении культуры дисперсность цитоплазмы клеток изменяется: она принимает ячеистое строение с образованием вакуолей, наполненных клеточным соком.

Бактериальная цитоплазма содержит мелкие зерна величиной 100—200 Å

в диаметре, которые представляют собой рибонуклеопротеиды, получившие название рибосом, являющиеся местом синтеза белка (см. стр. 52). За последние годы установлено, что в цитоплазме бактерий содержатся внешние хромосомные структуры в виде небольших молекул ДНК, обладающих свойствами ядерной ДНК (см. «Эписомы», стр. 102). В цитоплазме находятся различные включения:

гранулы волютина, липопротениновые тельца, гранулеза, гликоген, пигментные скопления, сера, кальций и др.

Гранулы волютина окрашиваются более интенсивно, чем цитоплазма клетки, и содержат метафосфаты; они очень плотны для потока электронов. По величине гранулы волютина варьируют от нескольких

сот ангстрем до 0,5 мк. Отличительными свойствами гранул волютина является метахроматическая окраска. Метиленовым синим они окрашиваются в фиолетово-красный цвет, цитоплазма — в синий.

Впервые волютин был обнаружен в теле у *Spirillum volutans* (отсюда название), затем у *Corynebacterium diphtheriae* (рис. 6) и др. Наличие гранул волютина учитывают при лабораторной диагностике дифтерии.

Липопротениновые тельца в виде капель жира довольно часто встречаются у ряда бактерий и спирилл. Они исчезают при голодании клеток и появляются при росте бактерий на питательных средах, содержащих много углеводов. Наличие их в цитоплазме выявляется окраской суданом или фуксином.

Биологическое значение гранул волютина и липопротениновых включений состоит в том, что они служат запасным питательным материалом и используются бактериями при голодании.

К внутриклеточным включениям относятся гликоген и гранулеза, которые обнаруживают с помощью обработки клеток раствором Люголя: гликоген окрашивается в красновато-коричневый цвет, гранулеза —

в серо-синий. Зерна гликогена отчетливо выявляются у аэробных бактерий, гранулеза часто встречается у маслянокислых бактерий и в особенности у *Clostridium pectinovorum*.

В составе некоторых бактерий выявлены кристаллоидные включения протенинового происхождения, которые оказались очень ядовитыми для насекомых.

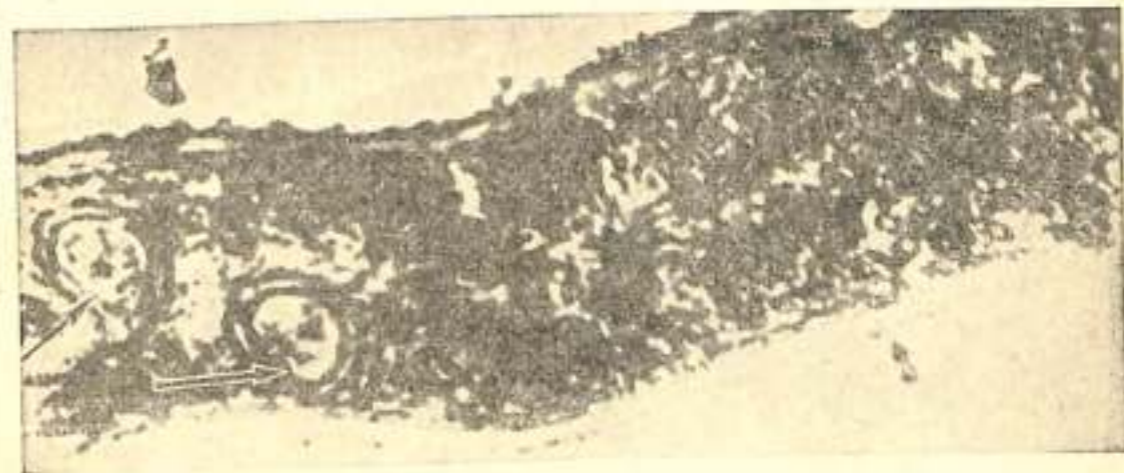


Рис. 7. Мезосомы, или мембранные системы, в электронном микроскопе, указанные стрелками.

В цитоплазме серобактерий (*Beggiatoa*), окисляющих сероводород, сера откладывается в виде капель коллоидальной структуры. Сера также имеет энергетическое значение и используется на восстановление углекислоты.

В цитоплазме серобактерии из рода *Achromatium* обнаруживаются зерна аморфного углекислого кальция, физиологическое значение которых пока остается невыясненным.

Цитоплазма бактерий содержит вакуоли, которые состоят из различных растворенных в воде веществ и окружены мембраной (тонопластом) липопротенидного происхождения. Число вакуолей в клетке колеблется в пределах 6—10, а в период активного роста увеличивается до 20. Биологическая функция вакуолей пока неизвестна. Одни исследователи рассматривают их в качестве участков, где откладываются вредные продукты метаболизма, другие приписывают им функцию добавочных ферментных процессов дыхания. Возможно, вакуоли представ-

ляют собой образования, возникающие при избыточном количестве воды.

С помощью электронного микроскопа в цитоплазме бактерий найдены митохондрии, которые имеют мембрану, обладают системой окислительно-восстановительных ферментов, содержат фосфолипиды, иногда и метафосфаты. Величина их переменна. Они были выявлены у кишечной палоч-

ки, некоторых видов микобактерий, сальмонелл и др.

Ряд авторов обнаружил у бактерий в стадии деления на периферии цитоплазмы, вблизи поперечных клеточных перегородок мембраны в виде завитков (рис. 7). Они получили название мезосом. В перепонках мезосом имеются ферментные системы, транспортирующие электроны. Предполагают, что мезосомы играют определенную роль в образовании клеточных стенок, делении.

Оболочка бактерий состоит из цитоплазматической мембраны, клеточной стенки, а у некоторых видов и из капсулы.

Цитоплазматическая мембрана прилегает к внутренней поверхности стенки клетки (рис. 8). Толщина ее 50—75 Å. Она представляет собой дифференцированную поверхность цитоплазмы, состоит из липидного и протенинового слоев и выполняет функцию осмотического барьера. На поверхности цитоплазматической мембраны содержатся активные фермент-

ные системы, принимающие участие в синтезе белка.

Клеточная стенка бактерий имеет толщину 100—800 Å и слоистое строение. Она состоит из трех слоев: наружного — липопротеидного, среднего — липополисахаридного и внутреннего — ригидного, содержащего мукополимеры. Клеточная стенка присутствует истинным бактериям, она отсут-



Рис. 8. Оболочка бактерий.  
1 — клеточная стенка; 2 — цитоплазматическая мембрана у *Vibrio cholerae*.

В гипотоническом растворе или дистиллированной воде происходит плазмолиз (рис. 9, б), бактерии разбухают, стенки лопаются, наступают глубокие нарушения всех структур клетки.

С помощью специальных методов можно разрушить цитоплазматическую часть клетки и получить вещества, из которых состоит клеточная стенка. Воз-

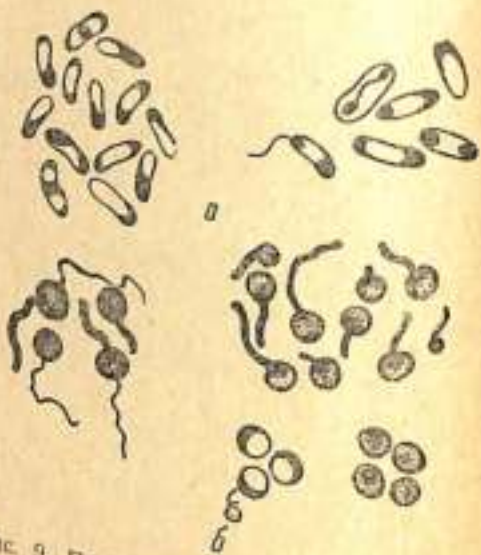


Рис. 9. Плазмолиз бактерий (а); плазмолиз холерных вибрионов (б).

действием лизоцима легко растворить клеточную стенку у некоторых бацилл и получить голые протопласты, обладающие многими свойствами бактериальных клеток.

Клеточная стенка защищает бактерии от вредного влияния факторов внешней среды. С цитоплазматическими мембранами связаны такие свойства бактериальной клетки, как осмотическое давление. Эти мембраны принимают активное участие в биохимических превращениях.

**Протопласты бактерий.** Цитоплазма бактерий некоторых грамположительных видов может быть освобождена от клеточной стенки путем растворения ее лизоцимом. Бактерии, лишённые клеточной стенки, называют протопластами. Они имеют шаровидную форму, обладают способностью к делению, росту, дыханию, синтезу белков, нуклеиновых кислот, ферментов, спорообразованию.

Наряду со сходством с бактериями протопласты имеют и ряд существенных отличий. Они являются весьма неустойчивыми структурами, очень чувствительны к осмотическому давлению, механическим воздействиям и аэрации, не обладают способностью синтезировать составные части клеточной стенки (диаминопимелиновую и муравьиную кислоты), не подвергаются инфицированию вирусами бактерий (фагами) и не обладают активной подвижностью.

Если под влиянием лизоцима или других факторов происходит частичное растворение клеточной стенки, то палочковидные, преимущественно грамотрицательные, клетки превращаются в сферические тела, получившие название сферопластов.

К протопластам относят L-формы бактерий, которые представляют собой своеобразное проявление изменчивости микроорганизмов. Морфологически они имеют вид крупных шаровидных и нитевидных плазматических структур. Своё название они получили в честь Института Листера, в котором были открыты в 1935 г. Их образование происходит вследствие нарушения координации между ростом и делением клетки: наиболее часто они возникают под влиянием пенициллина. В отличие от типичных клеточных форм L-формы бактерий развиваются на средах, содержащих сыворотку или асцитическую жидкость, и являются, как правило, непатогенными. Полная или частичная утрата клеточных стенок, значительная хрупкость и легко наступающий распад структур L-форм бактерий сближает их по морфологическим и биологическим свойствам с протопластами.

**Капсула.** Некоторые микробы обладают способностью откладывать на поверхности своего тела более мощный слизистый слой вокруг клеточной стенки, получивший название капсулы (рис. 10). Капсульное вещество бактерий состоит из полисахаридов, глюкотеннов или полипептидов, у некоторых видов — из протеинов. Оно слабо окрашивается красителями. Капсулообразование считается приспособительной функцией микробов. Патогенные капсульные микробы устойчивы к фагоцитозу и действию антител. Капсула не является необходимой частью

клетки. С помощью ферментов слизистый слой можно удалить, не причиняя вреда бактериям, хотя при этом их болезнетворные свойства снижаются. Наличие слизистого слоя предохраняет капсульные микробы от высыхания.

У некоторых видов бактерий с веществом капсулы связана их типовая специфичность, определяемая наличием комплекса полисахаридов.

Имеются микробы, которые образуют капсулы только в организме животного или человека (пневмококки, бациллы

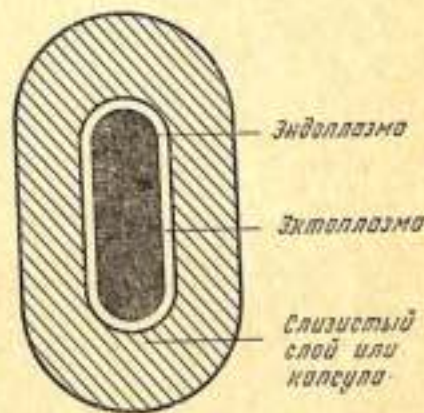


Рис. 10. Строение капсульной бактерии.

сибирской язвы, *Clostridium perfringens*), и микробы, образующие капсулы как в организме, так и вне организма (бактерии пневмонии, озены и риносклеромы).

Потенциальную способность к образованию капсулы отмечают у большинства микробов, особенно при культивировании их в питательных средах, содержащих большое количество углеводов. У сапрофитных бактерий (лейкопосток) наблюдают образование общей капсулы для многих особей. Такие скопления микроорганизмов, заключенных в общую капсулу, называют зооглеями.

Для выявления капсул применяют специальные методы обработки бактерий, используемые в диагностических целях. Несмотря на то что капсулообразование является видовым признаком, оно может быть утрачено как в естественных, так и в искусственных условиях.

**Жгуты.** Подвижные бактерии подразделяются на ползающие и плавающие. Ползающие бактерии

медленно передвигаются (ползут) по опорной поверхности в результате волнообразных сокращений тела, вызывающих периодическое изменение формы клетки. К ним относятся *Mucobacterium*, *Beggiatoa*, *Thiothrix*.

**Плавающие бактерии** свободно передвигаются в жидкой среде. Они снабжены жгутиками, представляющими собой цитоплазматиче-

страдами, адсорбции на их поверхности различных веществ и красителей, а также в электронном микроскопе. Последний метод позволил выявить спиралевидную форму жгутиков и винтообразное их строение. Осевая нить жгутика состоит из двух перевитых тончайших нитей, покрытых чехлом.

По расположению жгутиков подвижные микробы подразделяют на 4 груп-



Рис. 11. Жгутики в электронном микроскопе *Proteus vulgaris*.

ские образования в виде тонких нитей (рис. 11) толщиной 0,02—0,06 мк и длиной 6—9 мк, а у некоторых спиралл — 80—90 мк.

Исследованиями установлено, что жгутики состоят из белковых веществ типа флагеллина, принадлежащего к классу сократимых белков (кератин, миозин, фибриноген), но в значительной степени отличаются от белков тела бактерий. В веществе жгутиков с помощью хроматографии на бумаге обнаружены различные аминокислоты: лизин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аланин и др. Предполагают, что жгутики имеют точку прикрепления в базальных зернах, расположенных в периферической зоне цитоплазмы.

Обнаруживают жгутики путем микроскопирования в темном поле, с помощью особых методов их обработки про-

пы (рис. 12): 1) монотрихи — бактерии с одним жгутиком на конце (холерный вибрион, синегнойная палочка); 2) амфитрихи — бактерии с двумя полярно расположенными жгутиками или имеющие по пучку жгутиков на обоих концах (*Spirillum volutans*); 3) лофотрихи — бактерии, которые имеют по пучку жгутиков на одном конце (*Alcaligenes faecalis*); 4) перитрихи — бактерии, обладающие жгутиками по всей поверхности тела (кишечная палочка, сальмонеллы брюшного тифа, паратифов А и В).

Приведенная классификация является условной. При изучении жгутиков в электронном микроскопе было выявлено, что у некоторых монотрихов жгутик располагается не на конце, а в месте перехода боковой поверхности

к полюсу. Как было установлено, бактерии, ранее считавшиеся монотрихами, имеют несколько жгутиков. Что касается амфитрихов, то их самостоятельное существование оспаривается. Предполагают, что амфитрих представляет собой две не полностью разделившиеся клетки со жгутиками на дистальных концах.

Движение бактерий с помощью жгутиков может быть результатом периодических сокращений, осуществляе-

всегда являются жизненно необходимыми, так как существуют безжгутиковые варианты подвижных видов бактерий.

У различных видов микробов имеются бахромки (ворсинки, филаменты, фимбрии, пили, реснички) (рис. 13), представляющие собой образования, которые значительно короче и тоньше жгутиков. Они покрывают тело клетки. Количество их достигает 100—400 на одной особи. Длина бахро-



Рис. 12. Жгутики бактерий.

1 — монотрихи; 2 — амфитрихи; 3 — лофотрихи; 4 — перитрихи.

мых вдоль спиральной винтообразной линии. Возможно, в основе механизма движения бактерий лежит термокинетический процесс. Считают, что теплота, образуемая в результате внутреннего обмена, выделяется в окружающую среду при посредстве жгутиков, а источником энергии служит аденозинтрифосфат (АТФ). Создающаяся разница в температуре вызывает поток воды вдоль жгутиков, а также и движения бактерий в противоположном направлении. Имеются и другие точки зрения на механизм движения бактерий.

Характер движения бактерий зависит от числа жгутиков, возраста и свойства культуры, температуры, наличия химических веществ и других факторов. Наибольшей подвижностью обладают монотрихи (60 мк в секунду), у перитрихов она находится в пределах 25—30 мк. Отдельные виды подвижных микробов передвигаются со скоростью до 200 мк в секунду.

Подвижность бактерий определяют методами «впячивания» или «раздавленной» капли. Определение подвижности у микробов используется в лабораторной практике для идентификации холерных вибрионов, брюшнотифозных, паратифозных и других бактерий.

Хотя наличие жгутиков и служит видовым признаком, однако они не

могут 0,3—1 мк, ширина — 0,01 мк. Полагают, что бахромки не являются органами передвижения, а способствующими прикреплению микробных клеток к поверхности некоторых субстратов. Возможно, бахромки принимают участие в питании бактерий, поскольку они в значительной степени увеличивают поверхность бактериальной клетки.

Кроме активной подвижности с помощью жгутиков или в результате сокращения тела, микробы обладают способностью к молекулярному, пассивному, или броуновскому движению. В 1827 г. Р. Броун установил, что малые частицы, взвешенные в жидкости или газовой среде, обладают безостановочным хаотическим движением, которое является результатом теплового движения молекул окружающей среды.

**Споры и спорообразование.** Эндоспоры представляют собой внутриклеточные образования круглой или овальной формы. Продукция спор — это одна из стадий цикла развития определенных микроорганизмов, выработанная в процессе длительной эволюции в борьбе за сохранение вида. Спороброобразованием обладают некоторые, преимущественно палочковидные, микроорганизмы (бациллы, клостридии). К ним относятся возбудители сибир-



ской язвы, столбняка, газовой анаэробной инфекции, ботулизма и сапрофитические виды, обитающие в почве, воде, организме животных. Сравнительно редко наблюдается образование спор у кокков (*Sarcina lutea*, *Sarcina ureae*), извитых форм (*Desulfovibrio desulfuricans*) и вибрионов.

Спорообразование происходит во внешней среде (почва, питательные среды)



Рис. 13. Бахромки (реснички) в электронном микроскопе у *Shigella flexneri*.

и не наблюдается в тканях человека и животных.

Процесс спорообразования протекает последовательно, в 4 стадии: 1) подготовка спор; 2) стадия образования оболочки и 4) стадия созревания.

При попадании бацилл в определенные условия в клетке возникают структурные изменения. В одном из участков клетки цитоплазма уплотняется, образуется проспора; затем она покрывается плотной, плохо проницаемой многослойной оболочкой; другая часть клетки постепенно отмирает. Вместо вегетативной формы формируется зрелая спора. Этот процесс образования спор заканчивается в течение 18—20 часов.

Споры характеризуются большой преломляемостью света и при микро-

скопическом исследовании в неокрашенном состоянии имеют вид блестящих зерен, они с трудом прокрашиваются красителями. Вследствие наличия плотной многослойной оболочки, имеющей пластинчатое строение, минимального количества свободной воды и высокого содержания кальция и липидов споры обладают повышенной устойчивостью к действию факторов внешней среды

и могут длительно (150—200 лет) сохраняться в неблагоприятных условиях. Споры некоторых бацилл выдерживают кипячение и действие высоких концентраций дезинфицирующих веществ. Они погибают в автоклаве от воздействия насыщенного пара при температуре 115—125°, а также под влиянием температуры 150—170° в сушильной камере Пастера.

Попадая в благоприятные условия, споры прорастают и превращаются снова в вегетативные формы. При этом они набухают, увеличиваются в размере, содержание воды в них возрастает, процессы обмена усиливаются и споры начинают легко окрашиваться анилиновыми красителями. Из оболочки на полюсе, в центре или между полюсом и центром выступает проросток, который вытягивается в палочку. Обычно прорастание происходит значительно

быстрее, чем образование споры (в течение 4—5 часов).

Спорообразование у бацилл не является функцией размножения, так как у большинства палочковидных форм образуется только по одной споре.

По характеру локализации (рис. 14) в теле бацилл и кластридий споры располагаются: 1) центрально — в центре клетки (возбудитель сибирской язвы); 2) субтерминально — ближе к концу (возбудители ботулизма, газовой ана-

терминально, такие микробы принимают форму веретена (closter). К ним принадлежат кластридии маслянокислого брожения (*Clostridium butyricum* и др.).

У столбнячной кластридии спора также превышает в диаметре ее ширину, но располагается она на конце, и тогда микроб имеет форму барабаниной палочки.

Способность к спорообразованию используют в систематике микробов,

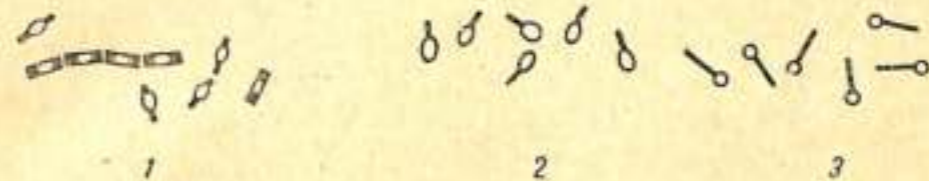


Рис. 14. Расположение спор в бациллах и кластридиях. 1 — центральное; 2 — субтерминальное; 3 — терминальное.

эробной инфекции и др.); 3) терминально — на конце палочки (возбудитель столбняка).

У отдельных видов спорообразующих микроорганизмов диаметр спор превышает поперечник бактериальной клетки. Если споры локализируются суб-

а также при выборе методов обеззараживания предметов, помещения, пищевых продуктов, различных изделий. Спорообразование может быть устранено путем частых пересевов на свежую среду или культивированием при высокой температуре.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ АКТИНОМИЦЕТОВ

Актиномицеты (от греч. *mykes* — гриб, *actis* — луч) — одноклеточные микроорганизмы, входят в класс *Schizomycetes*, порядок *Actinomycetales*. Тело актиномицетов состоит из мицелия, который имеет вид ветвящихся тонких (0,2—1,2 мк) несептированных нитей (гиф) (рис. 15, а).

У некоторых видов мицелий распадается на слабо ветвящиеся формы. В молодых культурах цитоплазма в клетках актиномицетов однородная, она в различной степени преломляет свет и содержит отдельные зерна хроматина. При старении культуры в клетках мицелия появляются вакуоли, зернистость, капельки жира, формируются палочковидные формы; оболочка становится хрупкой, легко ломается, наступает частичный лизис клеток. У актиномицетов, как и у бактерий, не обнаружены дифференцированные клеточные ядра; в нитях мицелия нахо-

дятся зерна хроматина. Размножаются актиномицеты путем прорастания спор (рис. 15, б), прикрепленных на спорносцах (рис. 15, в), и фрагментацией, т. е. расчленением гиф. К семейству *Mycobacteriaceae* принадлежат возбудители туберкулеза, лепры, к семейству *Actinomycetaceae* — не патогенные для человека кислотоустойчивые виды возбудителя актиномикоза, которые в организме животных и человека образуют друзы (см. рис. 121) в виде зерен, состоящих из мицелия актиномицета.

Среди актиномицетов семейства *Streptomycetaceae* и *Actinomycetaceae* имеются представители, обладающие способностью вырабатывать антибиотические вещества. К ним относятся продуценты стрептомицина, хлоромицетина, хлортетрациклина, окситетрациклина, неомицина, нистатина и др. Семейство *Actinoplasmaceae* патогенных видов для человека и животных не имеет.

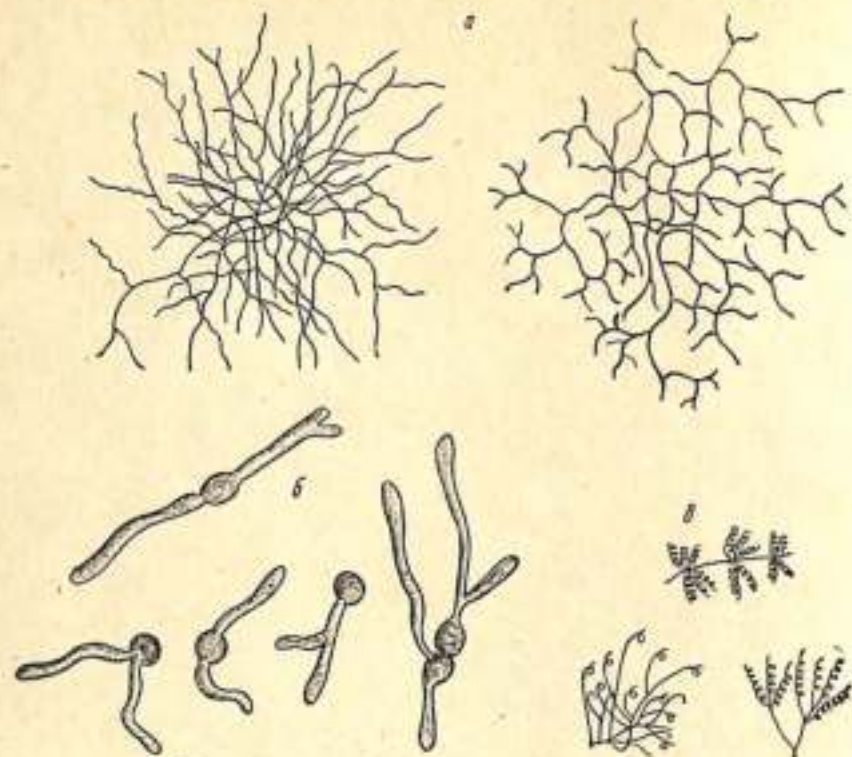


Рис. 15. Морфология и строение актиномицетов.  
а — общий вид мицелия; б — прорастание спор; в — строение спороносец.

### МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ СПИРОХЕТ

Спирохеты (от лат. *spira* — изгиб, греч. *chaite* — хохол, грива) отличаются от бактерий своим строением. Они имеют штопорообразно извитую форму. Размеры их колеблются в больших пределах (ширина 0,3—1,5 мк, длина 7—500 мк). Тело спирохет состоит из осевой нити и цитоплазмы, спирально завитой вокруг нити. Дифференцированного ядра у них не обнаружено. Они не обладают типичной оболочкой, присущей бактериям. В электронном микроскопе у спирохет выявлена нежная цитоплазматическая мембрана, в которой заключена цитоплазма. Спор и капсул спирохеты не образуют. Жгутики у них отсутствуют. У некоторых видов с помощью электронной микроскопии найдены на концах очень тонкие нитевидные образования — фибриллы.

Спирохеты обладают активной подвижностью вследствие выраженной гибкости их тела. У спирохет различают вращательное движение, которое происходит вокруг оси тела; поступа-

тельное, волнообразное, пробегающее по всему телу микроорганизма, сгибающееся, когда тело сгибается под определенным углом.

По Романовскому — Гимзе одни виды окрашиваются в синий, другие — в сине-фиолетовый, третьи — в розовый цвет. Хорошим методом обработки спирохет является серебрение. Тинкториальные свойства (отношение к красителям) используют для дифференциации сапрофитов и патогенных представителей спирохет.

В семейство Spirochaetaceae входят сапрофиты (*Spirochaeta*, *Saprospira*, *Cristispira*), представляющие собой крупные клетки размером 200—500 мк, некоторые имеют кристы (волнистые гребни), концы их заострены или тупые (рис. 16, 1, 2, 3), они обитают на мертвых субстратах, в загрязненных водоемах, в кишечнике холоднокровных животных. По Романовскому — Гимзе окрашиваются в синий цвет.

К семейству Treponemataceae принад-

лежат три рода: *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira* (рис. 16, а, б, в).

Род *Borrelia* (А. Боррель) отличается от спирохет тем, что клетки микроорганизмов имеют крупные, отлогие, неравномерные завитки, число которых колеблется от 3 до 10. Патогенными для человека являются возбудители возвратного тифа, передающегося вшами (*Borrelia recurrentis*) и клещами (*Borrelia persica* и др.). По Романовскому — Гимзе окрашиваются в сине-фиолетовый цвет.

Род *Treponema* (от греч. *trepein* — вращать, *pema* — нить) — это тонкие,

мамы трепонемы могут быть в виде зерен, цист, L-форм и других структур. По Романовскому — Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Типичным представителем является возбудитель сифилиса — *Treponema pallidum*.

Род *Leptospira* (от греч. *leptos* — тонкий). Цитоплазматическая мембрана лептоспир имеет цилиндрическую форму, в которой заключены цитоплазма и различные ее структуры. Лептоспиры имеют большое количество завитков, тесно примыкающих друг к другу в виде мелких первичных спиралей.

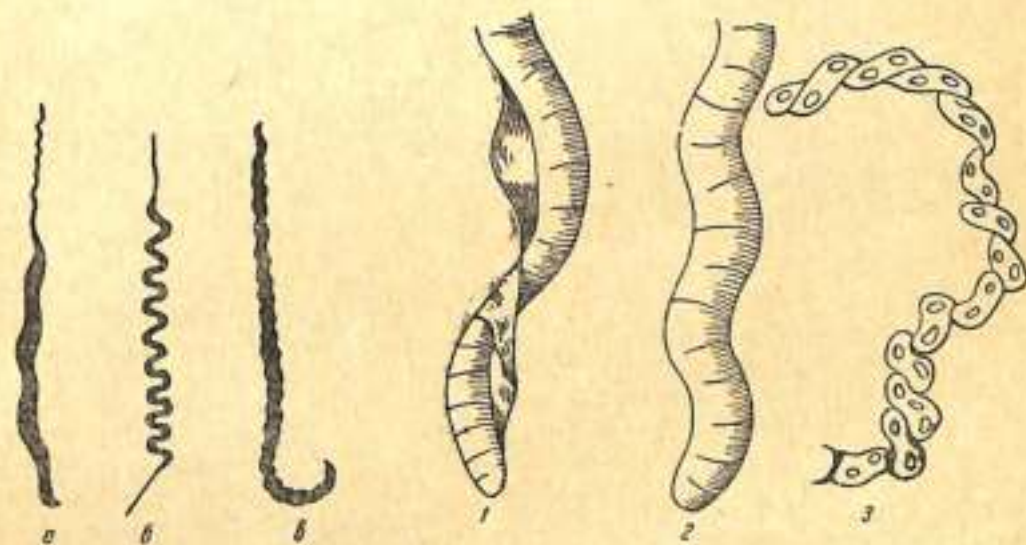


Рис. 16. Морфология и строение спирохет.  
1 — спирохета; 2 — сапроспира; 3 — кристиспира;  
а — боррелия; б — трепонема; в — лептоспира.

гибкие клетки с 6—14 завитками. Они не имеют видимой в микроскоп осевой нити или осевого гребня. Концы трепонем заострены или закруглены, у некоторых видов на полюсах расположены тонкие вытянутые нити. В цитоплазме находятся ядерная вакуоль, мезосомы, рибосомы и другие образования. При электронном микроскопическом исследовании ультратонких срезов у трепонем выявлена тонкая, эластичная и малоустойчивая оболочка, состоящая из липидов, полиозидов и протеинов. Цитоплазматическая мембрана придает трепонемам винтообразную форму. Наряду с типичными фор-

Лептоспиры обладают довольно сложным и активным движением. Концы их за время движения быстро вертятся под прямым углом к основной части их тела. В стадии покоя лептоспиры выглядят в виде крючков, а при быстром вращении напоминают пуговичные петли. Вторичные завитки часто придают лептоспирам форму скобок или латинской буквы S. Цитоплазма их слабо преломляет свет. По Романовскому — Гимзе окрашиваются в розоватый цвет. Некоторые виды патогенны для животных и человека, вызывают желтушный или безжелтушный лептоспироз.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ МИКОПЛАЗМ

К классу шизомицетов, порядок *Mycoplasmatales*, принадлежат микоплазмы — бактерии размером 100—150 мкм, иногда 200—700 мкм, не образующие спор, неподвижные.

Микоплазмы — наименьшие по размерам бактерии. Впервые на них обратил внимание Л. Пастер при изучении возбудителя плевропневмонии крупного рогатого скота. Однако он не мог



Рис. 17. *Mycoplasma hominis*.

в то время выделить его в чистой культуре на обычных питательных средах и обнаружить его в световом микроскопе. В связи с этим такого рода микроорганизмы были отнесены к вирусам. В 1898 г. Э. Нокар и Э. Ру установили, что возбудитель плевропневмонии может развиваться на сложных питательных средах, не содержащих клеток культур ткани, а У. Эльфорд определил путем применения специальных филь-

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ РИККЕТСИИ

По своим свойствам риккетсии (*Rickettsia*), так же как и микоплазмы, занимают промежуточное положение между бактериями и вирусами, содержат ДНК и РНК. Они представляют собой полиморфные микроорганизмы (рис. 18). Кокковидные формы имеют вид очень мелких однородных или зернистых оvoidов диаметром около 0,5 мкм; довольно часто они образуют диплоформы.

Палочковидные формы риккетсий — короткие образования размером 1—1,5 мкм с зернами на концах или длиннее и обычно изогнутые тонкие палочки длиной 3—4 мкм.

тров размеры этого микроба. Микоплазмы по величине оказались даже меньше некоторых вирусов.

Вследствие отсутствия истинной клеточной стенки микоплазмы характеризуются весьма выраженным полиморфизмом: они могут иметь шаровидную, зернистую, нитевидную, гроздевидную, кольцевидную, фильтрующую формы.

Полиморфизм наблюдается как в культурах, так и в организме животных и человека. Однообразных форм не встречается. Ядерный аппарат расположен беспорядочно.

К настоящему времени выделено свыше 30 представителей этого порядка. Они были обнаружены в почве, сточных водах, на различных субстратах, в организме животных и человека (рис. 17). В связи с тем что микоплазмы проходят через многие мелкопористые фильтры и вместе с тем растут на средах, не содержащих клеток живых тканей, их рассматривают в качестве микроорганизмов, занимающих промежуточное положение между бактериями и вирусами. По химическим свойствам микоплазмы ближе к бактериям. Они содержат 4% ДНК и 8% РНК к сухому весу. Имеются патогенные и непатогенные виды.

Наиболее типичными представителями патогенных видов являются возбудители плевропневмонии крупного рогатого скота и атипичных пневмоний человека.

Нитевидные (мицеллярные) формы имеют размер 10—40 мкм и более; иногда это изогнутые и многозернистые нити.

Риккетсии не образуют спор и капсул; они неподвижны, хорошо окрашиваются по Романовскому — Гимзе. Целю — Нильсену.

Электронной микроскопией и цитохимическими исследованиями у риккетсий установлено наличие внутренней (60 Å) и наружной оболочки, выполняющей функции стенки и состоящей из трех слоев. В цитоплазме риккетсий обнаружены гранулы типа рибо-

сом величиной 70—200 Å и вакуолеобразные структуры 60—80 Å в диаметре.

Риккетсии размножаются путем деления кокковидных и палочковидных форм с образованием гомогенных популяций соответствующего типа, а также

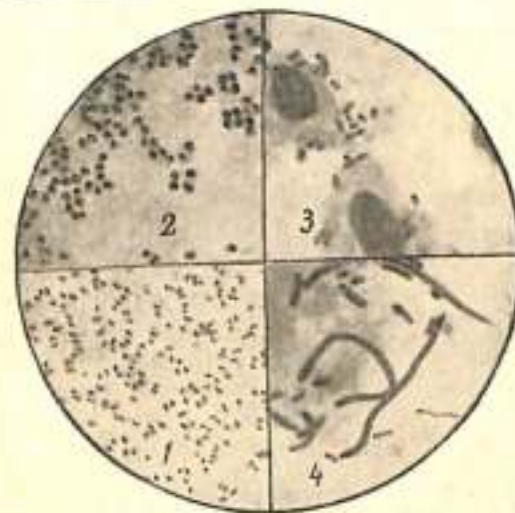


Рис. 18. Полиморфизм риккетсий. 1 — кокковидная форма; 2, 3 — палочковидные формы; 4 — нитевидная форма.

в результате дробления нитевидных форм с последующим развитием кокковидных и палочковидных образований.

Патогенные риккетсии поражают различные виды животных и человека; заболевания, вызываемые риккетсиями, носят название риккетсиозов. Типичным представителем является *Rickettsia prowazekii* — возбудитель сыпного тифа (название было дано в честь ученых американца Г. Риккетса и чеха С. Провачека).

Риккетсии относятся к облигатным паразитам. Они живут и размножаются только в клетках (цитоплазме и ядре) тканей животных, человека и переносчиков.

Семейство *Rickettsiaceae* включает несколько патогенных видов для человека и животных; семейство *Chlamydiaceae* — мелкие (0,30—0,45 мкм) микроорганизмы, являющиеся возбудителями орнитоза, пситтакоза, трахомы, венерической лимфогранулемы и др.; семейство *Bartonellaceae* — паразиты эритроцитов человека; семейство *Aparthamaceae* — паразиты эритроцитов животных.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ВИРУСОВ

Название «вирусы» (от лат. *virus* — яд животного происхождения) было дано Л. Пастером многим возбудителям инфекционных болезней и М. Бейерником — возбудителю мозаичной болезни табака. Затем под вирусами стали подразумевать микроорганизмы, которые проходят через свечи, асбестовые пластинки, градоколовые мембраны (фильтрующиеся вирусы). В настоящее время установлено, что многие микробы бактериальной природы обладают способностью фильтроваться. Поэтому термин «фильтрующиеся вирусы» не применяются.

Вирусы не имеют клеточной структуры, характеризуются малой величиной. Их размеры колеблются в широких пределах — от 17 до 350 мкм.

**Морфология.** По форме вирусы подразделяются на несколько групп.

1) **Сферическая форма.** К этой группе принадлежат большинство вирусов животных и человека, вирусы гриппа (рис. 19), паротита, кори, лейкоза кур и мышей, арбовирусы и др.

2) **Палочковидная форма.** К вирусам такого рода относятся возбудители мозаичной болезни табака (рис. 20), картофеля и др. Их длина 280—300 мкм, ширина 15 мкм.

3) **Кубовидная форма.** Такую форму имеют вирусы вакцины (коревой оспы), натуральной оспы, папилломы человека и животных, аденовирусы (рис. 21), энтеровирусы, реовирусы и др. Величина их 30—350 мкм.

4) **Сперматозоидная форма.** Она характерна для вирусов бактерий (бактериофаги). Размеры их колеблются от 47—104 до 10—225 мкм (см. рис. 43).

Величину вирусов определяют путем: 1) фильтрации через коллоидные мембраны, 2) центрифугирования в скоростных центрифугах, 3) электронной микроскопии (табл. 1).

Отдельные особи, или инфекционные единицы, вирусов называют вирионами. Вирион состоит из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), окруженной одной или двумя оболочками. Белковая оболочка получила название *кап-*

сида (по гречески «капса» — ящик), в которой заключена нуклеиновая кислота. Капсид состоит из капсомеров, которые представляют собой видимые в электронный микроскоп мо-

которые капсиды обнажены, другие окружены второй оболочкой — пеплосом (накидка греческих солдат), который состоит из пепломеров. Число пепломеров также, вероятно, постоянно. Различают гомопеплос, когда пеплос составлен из вирусных белков, и гетеропеплос, если в его составе находятся клеточные материалы, как правило, липиды. Иногда пеплос соединен с другой вирусной молекулой, например с гемагглютинином. Тогда его называют диплопеплосом, так как в его структуру входят две вирусные молекулы, если же нет гемагглютинина, пеплос называют гаплопеплосом.

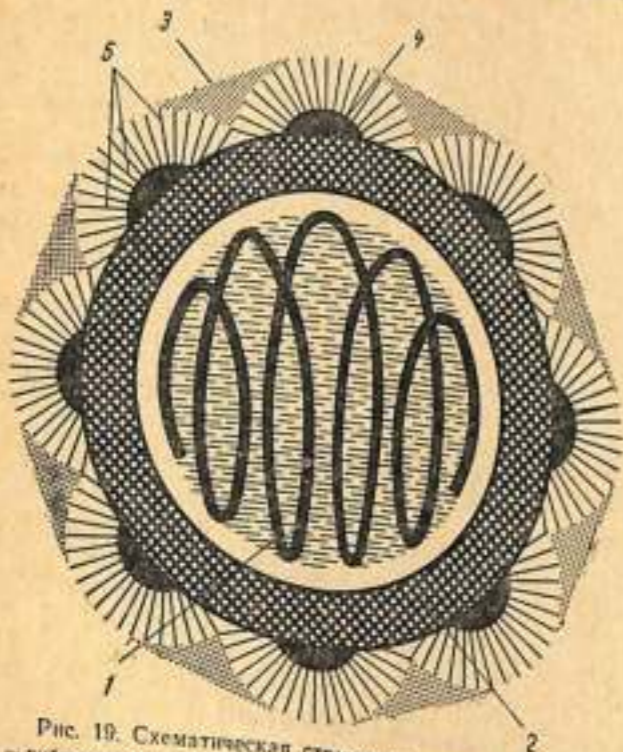


Рис. 19. Схематическая структура вируса гриппа. 1 — рибонуклеопротеин; 2 — мембраноподобный слой; 3 — липиды; 4 — гемагглютинин; 5 — ядра.

номеры (рис. 21). Число структурных капсомеров в капсиде данного вируса постоянно (у вируса полиомиелита — 32, аденовируса — 252, вируса мозаичной болезни табака — 2000 и т. д.). Структура, состоящая из нуклеиновой кислоты, окруженная капсидом, является нуклеокапсидом. Не-

При целом ряде вирусных инфекций образуются внутриклеточные включения (см. стр. 115). Многие из них хорошо видны в световой микроскоп и используются в лабораторной диагностике бешенства, оспы и других заболеваний. Вирусы являются облигатными паразитами, живут и размножаются



Рис. 20. Вирус мозаичной болезни табака в электронном микроскопе (а); кристаллы вируса мозаичной болезни табака (б).

Таблица 1

Величина вирусов (в миллимикронах), установленная различными методами

Вирус	Метод определения		
	ультрафильтрация	ультрацентрифугирование	электронная микроскопия очищенных препаратов
Бешенства (уличного)	100—150	—	110—120
Королевой оспы	125—175	170—180	227—305
Мозаичной болезни табака	15—25	—	15—280—300
Ветряной оспы	—	—	150—200
Денге	20—30	—	—
Герпеса	100—150	180—220	133—233
Паротита	—	—	233 ± 35
Корь	—	—	90—100
Гриппа А <sub>2</sub>	80—120	70—116	123 ± 1,18
Гриппа В	—	97,3	50—110
Фаси	—	—	головки 47—104, хвосты 10—225
Полиомиелита	8—12	28	8—27
Энцефалита японского	20—30	—	—
Желтой лихорадки	12—27	—	50—55
Ящура	8—12	17—20	20—32

в клетках живых организмов (низших и высших растений, членистоногих, диких и домашних животных, людей),

но могут развиваться и в гомогенатах различных тканей и органов.

Многие виды вирусов являются патогенными для человека и вызывают различные заболевания: натуральную оспу, бешенство, грипп, корь, энцефалиты, инфекционный гепатит, геморрагические лихорадки, полиомиелит и др. Вирусные болезни составляют около 2/3 всех инфекционных заболеваний человека.

Природа вирусов. Вопрос о происхождении вирусов и их природе является предметом многочисленных исследований и теоретических дискуссий.

Одни исследователи рассматривают вирусы как неклеточные формы живых паразитических систем, функционально тесно связанных с клеткой хозяина; но развивающихся самостоятельно и генетически независимо от нее. Другие считают вирусы клеточными генетическими факторами, способными синтезировать белковую оболочку, защищающую их от вредных воздействий внешней среды и позволяющую им осуществлять проникновение в клетки. Третьи отрицают живую природу вирусов и относят их к веществам — трансмиссивным нуклеопротеидам, обладающим патогенными свойствами и постоянно возникающими из вещества клеток. Некоторые ученые полагают, что вирусы произошли от клеточных форм жизни в результате регрессивного развития.

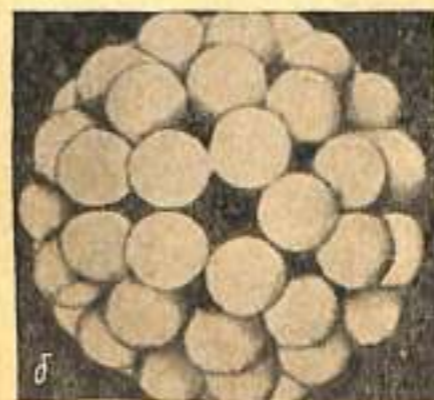
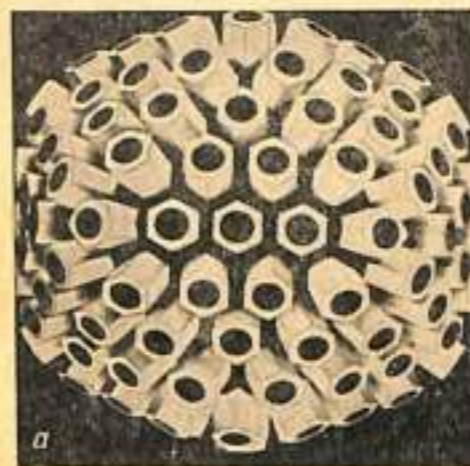


Рис. 21. Строение аденовируса (а); строение вируса полиомиелита (б).

В 1935 г. У. Стенли получил вирус мозаичной болезни табака в кристаллическом виде (см. рис. 20). Эти кристаллы обладали всеми свойствами возбудителя мозаичной болезни табака. По своей химической структуре этот вирус является нуклеопротеидом, имеющим палочковидную форму, молекулярный вес 50 000 000. Он состоит из 94% белка и 6% нуклеиновой кислоты.

В 1955 г. Х. Френкель-Конрат и Р. Уильямс отделили рибонуклеиновую кислоту от белка, а затем ресинтезировали из отдельных, биологически неактивных компонентов типичный вирус табачной мозаики, вызывающий у растений характерные поражения. Аналогичный результат был получен в 1963 г. Г. Кохраном с сотрудниками при изучении бесклеточных экстрактов из листьев, зараженных вирусом табачной мозаики.

Ресинтез вируса в условиях лабораторных исследований открывает большие перспективы изучения многих вопросов вирусологии. Установлено, что и другие растительные вирусы могут находиться в кристаллическом состоянии. За последние годы было доказано, что инфекционными свойствами обладает нуклеиновая кислота, оболочка же вируса в поражаемую клетку не проникает. Так, например, нуклеиновые кислоты, выделенные методом фенольной депротенинизации из некоторых

вирусов, оказались способными вызывать поражение куриных эмбрионов.

В 1967 г. А. Корнберг синтезировала ДНК фага ФХ 174, которая по своему составу полностью соответствовала естественной ДНК фага, но не обладала инфекционными свойствами. Благодаря использованию открытого в ряде лабораторий нового фермента, получившего название «закрывающего», линейная структура ДНК превращается в циклическую, обладающую всеми свойствами, присущими ДНК фагов и бактерий.

Таким образом, получение искусственным путем ДНК фага представляет собой начало нового этапа развития молекулярной биологии. М. Ниренберг считает возможным производить синтетическую бактериальную клетку и затем других более сложных клеточных организмов. С помощью «закрывающего» фермента будет возможно восстанавливать одиночные разрывы ДНК в клетках, подверженных мутагенным воздействиям.

В настоящее время накоплено достаточно количество фактических данных, подтверждающих научно обоснованную теорию о том, что жизнь может проявляться не только в клеточной, но и во внеклеточной форме сложных структур, состоящих из молекул нуклеопротеидов. К таким неклеточным формам относят вирусы.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ГРИБОВ

Грибы — Fungi (от лат. fungus — гриб) — принадлежат к растительным гетеротрофным организмам, лишенным хлорофилла. Клетки грибов обладают дифференцированным ядром, многие из них размножаются спорообразованием. Они в значительной степени отличаются от бактерий.

Морфология грибов разнообразна. Основным структурным компонентом вегетативного тела является мицелий, состоящий из разветвленных, бесцветных нитей (гиф). У одних видов мицелий состоит из нерасчлененной клетки (мукозная плесень), у других (высших грибов) он многоклеточный. Дрожжи имеют овальную или округлую форму, мицелий у них отсутствует. Спорынья

образует склероций в виде плотного сплетения гиф мицелия.

По своему строению грибы сходны с водорослями. Оболочка их твердая, состоящая из целлюлозы, пектиновых веществ, углеводов.

В цитоплазме содержатся различные включения: гликоген, волютин, капельки масла.

Клетки грибов могут быть одноядерными и многоядерными. Деление ядер происходит как прямым, так и непрямым путем.

Размножаются грибы посредством разрыва мицелия на участки, способные к прорастанию, при помощи хламидоспор и оидий, спорообразованием и половым способом.

Среди грибов имеются сапрофиты, паразиты и факультативные паразиты растений, животных и человека.

1. Миксомицеты (Mycetozoa) — слизистые плесени (около 300 видов), обитающие на разлагающихся опавших листьях и гниющих стволах деревьев. Передвигаются с помощью псевдоподий. Клетки многоядерные. Миксомицеты прорастают сложный цикл развития. Они размножаются путем простого деления и спорообразования. При попадании на влажный субстрат споры поглощают воду, набухают, разрывают оболочку и делятся с образованием амёбонных клеток; некоторые из них сливаются друг с другом и формируются зиготы, которые делятся и развиваются в многоядерную слизистую массу. Миксомицеты имеют общие свойства с одноклеточными простейшими — амёбами и жгутиковыми. Отдельные виды патогенны для растений, в частности вызывают болезнь капусты (черная ножка), рак клубней картофеля.

2. Фикомицеты (Phycomycetes) — грибы с одноклеточным неперегороденным мицелием (500 видов). Споры (эндоспоры) заключены в особых спорангиях. Размножение половое и бесполое.

В класс фикомицетов входит род мукозная (Mucor), или головчатая, плесень (рис. 22). Тело ее состоит из нерасчлененного мицелия в виде сильно разветвленной клетки, от которой ответвляются плодоносящие гифы — спорангиеносцы с шарообразным расширением наверху — спорангиями, наполненными эндоспорами, выполняющими функцию размножения. Мукозная плесень может размножаться и половым путем. Она широко распространена в природе, часто обнаруживается на хлебе, овощах, влажных поверхностях предметов, в навозе.

Патогенные виды этой плесени могут вызывать у людей поражение легких, среднего уха и общий острый инфекционный процесс.

3. Аскомицеты (Ascomycetes) — сумчатые грибы (35 000 видов) с многоклеточным мицелием. При половом процессе размножаются аскоспорами (споры, развивающиеся в особых сумках — асках); бесполое размножение осуществляется конидиями (экзоспоры, кото-

рые несут функцию бесполого размножения у многих грибов).

К классу аскомицетов, порядку Plectascales принадлежит род аспергилл (Aspergillus). Грибы имеют расчлененный (септированный) мицелий и одноклеточный конидиеносец; на его верхнем конце веерообразно расположен ряд коротких стеригм, от которых отшнуровываются цепочками споры — конидии (по-гречески пыль).

При микроскопическом исследовании плодоносящая часть аспергилла (расположение экзоспор) напоминает струйки воды, выливаемой из лейки.

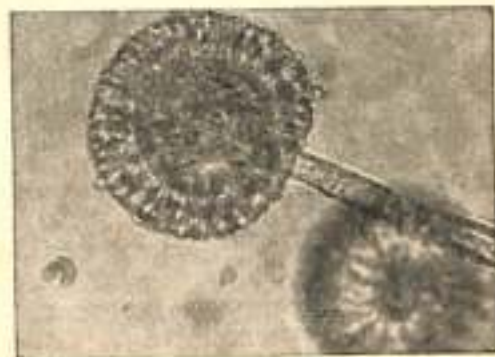


Рис. 22. Мисог.

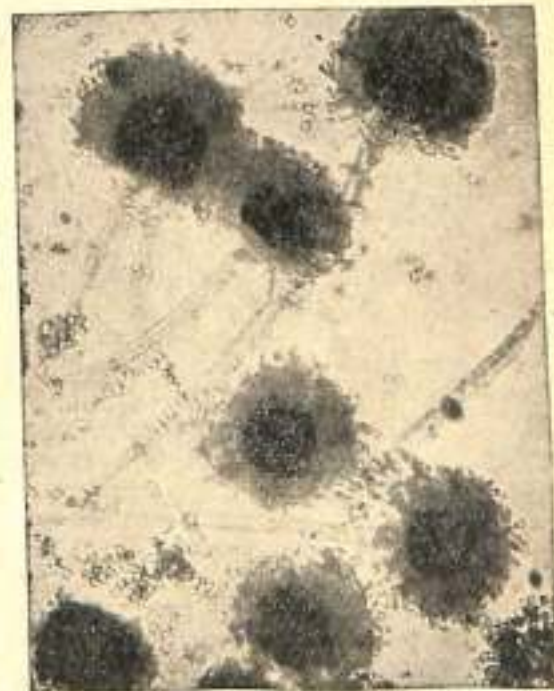


Рис. 23. Aspergillus.

отсюда и название «леечная» плесень (рис. 23).

Типовым видом аспергилл является *Aspergillus niger*, который широко распространен в природе, он встречается на влажных предметах, в хлебе, ва-

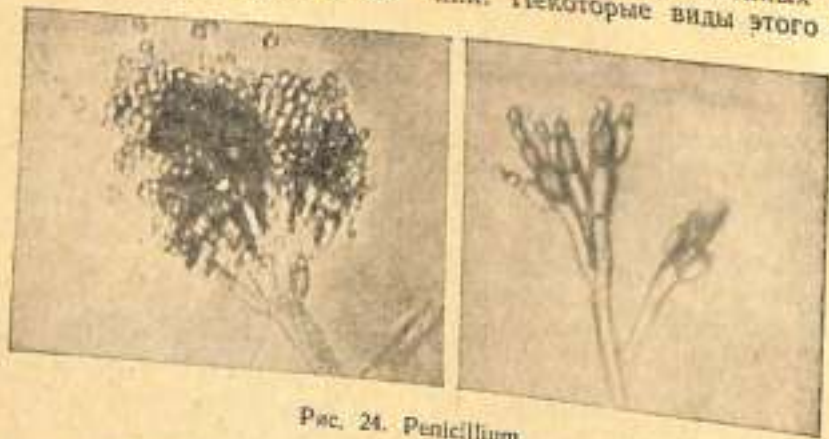


Рис. 24. *Penicillium*.

ренье. Отдельные виды могут вызывать у человека аспергиллез дыхательных путей, уха, глаз и общее поражение организма.

К порядку *Plectascales* относят род **пеницилл** (*Penicillium*). Мице-

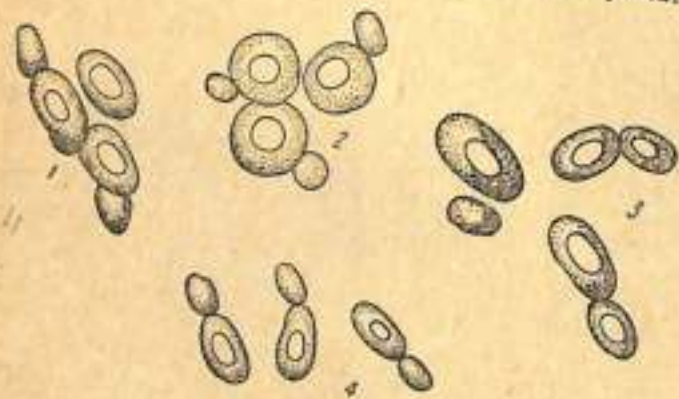


Рис. 25. Дрожжи.

1 — овальные; 2 — корчовые; 3 — винные; 4 — виноградные.

лий и конидиеносец у них многоклеточные, плодоносящее тело имеет вид кисточки (рис. 24). В верхней части конидиеносца развита на концах его образуются стеригмы, от которых отщипываются четкообразные ряды конидий. Этот род гриба широко распространен в природе. Он обнаруживается в кормах, молочных продуктах, на влажных предметах, старых кожах, в чернилах, варенье. Типовым видом является *Penicillium glaucum*.

40

Отдельные виды (*Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum*) и др. используются для изготовления пенициллина, широко применяемого в терапии многих инфекционных заболеваний. Некоторые виды этого рода гри-

бов являются патогенными для человека. Они вызывают поражения кожи, ногтей, уха, верхних дыхательных путей, легких и других органов.

К классу *Ascomycetes*, порядку *Saccharomycetales* (первично сумчатые грибы) принадлежат дрожжи, которые представляют собой крупные клетки шаровидной или палочковидной формы (рис. 25). Дрожжевые клетки имеют двухконтурную оболочку и хорошо дифференцированное ядро. Цитоплазма их гомотогенна, иногда тонкозернистого строения, имеет включения (гликоген, волютин, жир) и вакуоли, а также нитчатые тельца — хондриосомы, которые принимают участие в синтетических процессах, протекающих в клетке. Дрожжи размножаются почкованием, делением, спорообразованием, некоторые виды дрожжей — половым путем. При почковании от материнской клетки отделяются дочерние клетки, превращающиеся в самостоятельные особи.

Истинные дрожжи могут размножаться и спорообразованием. При недостаточном питании у некоторых видов дрожжей образуются внутри клеток эндоспоры в количестве 2, 4, 8, 16.

Дрожжевая клетка, образующая аско-спору, называется аском (сумкой), а спорообразующие дрожжи — аскомицетами. Многие виды и разновидности этого рода дрожжей обладают способностью сбраживать различные углеводы. Они широко используются в пивоваренной, винодельческой промышленности и хлебопечении. Хорошо известными представителями таких дрожжей являются *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces ellipsoides*.

В качестве объекта генетических исследований широко используется *Neurospora crassa*, развивающаяся на некоторых хлебных продуктах в виде пушистой хлопьевидной белой и розовой массы. Наличие двух внешне неразличимых форм, между которыми происходит половое скрещивание, позволяет изолировать аскоспоры и получать чистые линии нейроспоры. Под влиянием облучения возникают многообразные мутанты, требующие для своего развития определенного метаболита (см. стр. 97).

К аспорогенным дрожжам (семейство *Saccharomycetaceae*) относят патогенные для человека виды, которые вызывают тяжелые заболевания — молочницу грудных детей, бластомикозы. Они возникают вследствие подавления нормальной микрофлоры антибиотиками, применяемыми для лечения ряда инфекционных болезней и воспалительных процессов, а также при тяжелых заболеваниях, когда происходит ослабление защитных сил организма. Некоторые микологи аспорогенные дрожжи относят к несовершенным грибам.

Широко распространенной группой грибов аскомицетов является спорынья (*Claviceps purpurea*), развивающаяся на злаках ржи, пшеницы и др. Аскоспоры в завязи растений во время их цветения прорастают в мицелий. Гифы образуют склероций в виде темно-фиолетового рожка, который в колосе находится вместо зерна. Рожки спорыньи содержат алкалоид корнютин и сфацелиновую и эрготиновую кислоты, которые при употреблении в пищу вместе с ржаным хлебом вызывают у человека и животных тяжелейшие поражения под названием «злая корч».

4. **Базидиомицеты** (*Basidiomycetes*) — грибы с многоклеточным мице-

лем (более 20 000 видов). Размножаются преимущественно половым путем — базидиоспорами (базидии — органы размножения, в которых развивается определенное количество спор, обычно 4). Большинство из них живет на перегнойной почве, растительных остатках. Отдельные виды являются паразитами деревьев.

Съедобны 200 видов шляпочных грибов. В пищу употребляются плодовые тела, которые в быту называют грибами. Ядовиты 25 видов шляпочных грибов: опенок ложный, мухомор красный, мухомор пантерный, бледная поганка и др.

Головневые грибы поражают зерновые культуры, вызывая болезнь, называемую головней. Ржавчинные грибы поражают подсолнечник и другие культуры; на пораженных ими растениях образуются оранжевые пятна.

5. **Несовершенные грибы** (*Fungi imperfecti*) — большая группа (25 000 видов) грибов, обладающих многоклеточным мицелием, но не имеющих ни сумчатого, ни базидиального спороношения, а лишь конидии. Размножение бесполое.

К этому классу относятся порядки *Hyphomycetales*, *Melanconiales*, *Sphaeropsidales*.

Из гифомицетов для врача представляют интерес возбудители фузариотоксикоза: *Fusarium graminearum*, вызывающий у человека нитоксикацию, и *Fusarium sporotrichioidales*, обуславливающий тяжелейшие поражения человека и домашних животных при употреблении перезимовавших в поле зерновых культур.

Патогенные виды несовершенных грибов являются возбудителями дерматомикозов: фавуса (*Achorion schoenleini*), трихофитии (*Trichophyton violaceum*), микроспории (*Microsporum lanosum*), эпидермофитии (*Epidermophyton inguinale*).

**Лишайники** (*Lichenes*) представляют собой симбионты низших растений — зеленых или синезеленых водорослей, сумчатых и базидиальных грибов. В состав лишайников входят и бактерии, усваивающие азот (азотобактер). Лишайники растут медленно. Обитают они в бесплодных местах (голые скалы, кора деревьев, почва сосновых боров, тундра Крайнего Севера). Лишайники

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ МИКРОБОВ

Бактериальная клетка состоит из основных химических элементов — органикогенных: азота, углерода, кислорода, водорода. На долю азота приходится 8—15% сухого остатка, углерода — 45—55%, кислорода — 30%, водорода — 6—8%.

Из различных элементов и их соединений микроорганизмы синтезируют белки, нуклеопротеиды, углеводы, ли-

пидов и липидов происходят в результате присоединения к ним воды. Велика роль воды и в процессе дыхания.

**Минеральные вещества.** В состав бактерий входят неорганические вещества (фосфор, сера, натрий, магний, калий, кальций, железо, силиций, хлор и др.), микроэлементы (молибден, кобальт, бор, марганец, цинк, медь и др.). Общее содержание минеральных веществ в бактериях, полученных на обычных питательных средах, составляет 2—14% веса сухой микробной массы.

**Сухой остаток.** На органическую часть сухого вещества бактерий приходится 15—25%. В нее входят белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды и другие соединения.

**Белки.** Белок, распределенный в цитоплазме, цитоплазматической мембране и других клеточных структурах, составляет 50—80% сухого вещества бактериальной клетки.

В состав бактерий находятся **протенины** — простые белки и сложные — нуклеопротеиды, простетической группой которых являются нуклеиновые кислоты. Ко второй составной части белков принадлежат липопротеиды. В качестве простетической группы у них служат жиры (липиды) и жироподобные вещества (липоиды). Липопротеиды находятся внутри клетки в виде включений, имеющих полужидкую консистенцию. На поверхности цитоплазмы липопротеиды образуют мембрану, регулирующую поступление веществ внутрь бактериальной клетки. К белкам принадлежат ферменты (энзимы), играющие большую роль в жизнедеятельности микроорганизмов. Они имеют простетические группы («активные группы»). Белковая часть фермента (апофермент) несет каталитическую функцию, простетическая группа осуществляет химическую реакцию. В ряде случаев простетические группы прочно связаны с белком и легко от него отделяются, а некоторые могут вступать в связь с различными белками. Такого рода свободно существующие небелковые катализаторы биохимических превращений получили название **коферментов** (коэнзим). Другая группа ферментов в качестве активной группы содержит ге-

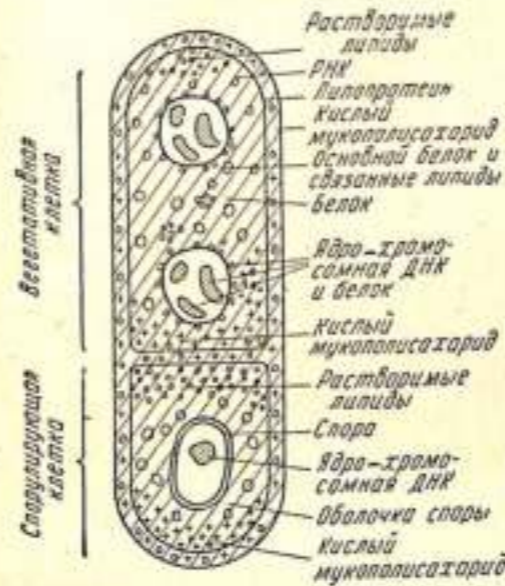


Рис. 26. Структура *Bac. megaterium*.

пиды, глицидо-липидные, глицидо-липидно-протеидные комплексы, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины и др.

**Вода.** Содержание воды в цитоплазме большинства видов бактерий колеблется от 75 (кишечная палочка) до 85% (коринебактерия дифтерии, микобактерия туберкулеза, холерный вибрион). Вода является основной составной частью клетки. Она находится в клетке в свободном состоянии, а также связана с другими ее составными частями. Связанная вода является структурным элементом цитоплазмы и не может быть растворителем. Свободная вода служит дисперсионной средой для коллоидов и растворителем для кристаллических веществ, источником водородных и гидроксильных ионов и участником химических реакций. Например, гидролитические процессы расщепления белков, угле-

размножаются при помощи споридий, состоящих из клеток водорослей, бактерий и грибов гриба. Споридии выделяются лишайниками в виде пыли и разносятся ветром на большие расстояния. Типичными представителями

лишайников являются олений мох (*Cladonia rangiferina*), служащий главной пищей оленей, и исландский мох (*Celtaria islandica*), используемый для изготовления хлеба и некоторых лекарственных препаратов.

## МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ПРОСТЕЙШИХ

**Простейшие — Protozoa** (от греч. *protos* — первый, *зоон* — животное) — одноклеточные животные организмы, более высокоорганизованные по сравнению с бактериями. Они имеют цитоплазму, дифференцированное ядро, различную по своим оптическим свойствам оболочку, примитивные органы.

Простейшие размножаются простым и множественным делением, половым путем, а также сложным способом — половым и бесполом (плазмодии малярии). Амебы, лямблии и балантидии могут образовывать цисты как более устойчивые формы существования особей. Представители отдельных видов обладают двумя и большим количеством ядер.

**Жгутиковые (Mastigophora или Flagellata).** Передвижение осуществляется с помощью одного или нескольких длинных жгутиков. Форма тела у них овальная, вытянутая или шарообразная. Размножение паразитов происходит чаще продольным делением и реже половым путем. Типовыми представителями являются трипаносомы, лейшмании, лямблии.

**Саркодовые (Sarcodina или Rhizopoda).** Подвижность осуществляется благодаря наличию псевдоподий или цито-

плазматических выростов. Тело микроорганизма легко меняет свою морфологию. Размножение совершается простым делением. В цикл развития входит образование цист. К патогенным для человека видам принадлежит *Entamoeba histolytica*.

**Споровики (Sporozoa).** Специальных органов передвижения не имеют. Размножаются половым и бесполом путем. К этому классу относятся плазмодии — возбудители малярии человека, животных и птиц.

**Книдоспоридии (Cnidosporidia).** Включают слизистых споровиков-паразитов, главным образом рыб. Отряд микроспоридий поражает преимущественно насекомых.

**Инуфузории (Infusoria).** Передвигаются с помощью ресничек. Форма тела постоянная. Простейшие этого класса имеют ротовое и выходное отверстие. Патогенный для человека вид — *Valantidium coli*.

Подробное описание и характеристики простейших даны в курсе биологии. Необходимые сведения о патогенных видах представлены в специальной части микробиологии.

Основные методы исследования морфологии микроорганизмов описаны в практическом руководстве.

## ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

В связи с развитием генетики, биофизики, биохимии и электронной микроскопии стало возможным проводить исследования физиологических процессов у бактерий на молекулярном уровне. Современные методы изучения микробов проводятся в комплексе морфологических, физико-химических и физиологических свойств. Глубокий анализ данных, касающихся морфологии и физиологии, показал, что микроорганизмы по своей структуре и биохимическим

реакциям представляют собой сложные организмы (рис. 26). Они довольно быстро адаптируются к различным условиям среды обитания в результате способности вырабатывать адаптивные (индуцированные) ферменты, образующиеся под влиянием новых субстратов в окружающей среде. Продукция адаптивных ферментов в свою очередь обуславливает изменение характера метаболизма и биологических функций новых вариантов.

миновые производные. К этой группе принадлежат окислительные ферменты.

**Нуклеиновые кислоты.** Содержание нуклеиновых кислот в бактериальной клетке зависит от вида бактерий, питательной среды и составляет 10—30% сухого вещества. Нуклеиновые кислоты в большинстве своем связаны с белками и сложными радикалами клеточных структур бактерий. Дезоксирибонуклеиновая кислота детерминирует наследственную функцию.

Структура нуклеиновых кислот была расшифрована исследованиями Дж. Уотсона и Ф. Крика, которые установили, что ДНК представляет собой две полинуклеидные цепи, закрученные по спирали и соединенные водородными связями между 6-амино- и 6-оксигруппами (см. рис. 51). За последнее время были открыты новые типы нуклеиновых кислот: односпиральные ДНК, двухспиральные РНК, кольцевые замкнутые структуры ДНК у некоторых бактерий и вирусов.

ДНК состоит из аденина, гуанина, цитозина, тимина, фосфорной кислоты, дезоксирибозы; в состав РНК входят аденин, гуанин, цитозин, урацил, фосфорная кислота, рибоза. Следовательно, различие этих двух нуклеиновых кислот заключается в том, что в ДНК имеется азотистое основание тимин и дезоксирибоза, в то время как РНК содержит урацил и рибозу.

Однако за последние годы выяснились существенные отклонения от этого правила. У сенной палочки обнаружено новое азотистое основание — 5-оксиметилурацил, в составе ДНК трансдуцирующего (см. Трансдукция бактерий, стр. 99) фага сенной палочки выявлен урацил в сочетании с дезоксирибозой в форме дезоксиуридиновой кислоты. В нуклеиновых кислотах многих вирусов найдены аномальные азотистые основания: 5-оксиметилцитозин, 5-оксиметилурацил, дезоксиуридиновая кислота.

Количественное и качественное разнообразие белковых веществ, их комплексов и аминокислот наделяет микроорганизмы видовой специфичностью.

**Углеводы.** Содержание углеводов и многоатомных спиртов в теле бактерий составляет 12—18% сухого вещества. К ним относятся: 1) многоатом-

ные спирты; 2) олигозиды; 3) полиозиды; 4) нейтральные олигополиозиды, содержащие N-ацетиламиногруппы; 5) кислые полиозиды; 6) олиго- и полиозиды, содержащие сиаловую кислоту. Основная масса углеводов — это полисахаридный комплекс в свободном или связанном состоянии с белками и липидами, содержащийся в оболочках клеток и слизистом слое. У целого ряда бактерий в цитоплазме имеется сравнительно большое количество включений, напоминающих по своему химическому составу гликоген.

**Полисахариды.** К группе безазотистых соединений относят полисахариды капсул пневмококков II, III, VIII типов, они являются полимерами альдобиноновой кислоты и при полном гидролизе распадаются на глюкозу и глюкуроновую кислоту. Полисахариды других микробов представляют собой лекстрины, леваны (фруктозаны), целлюлозу.

Некоторые микробы имеют гексозамины, распадающиеся при гидролизе на моносахариды, аминсахариды и аминокислоты (пневмококки I, IV, XIV типов, коринебактерии дифтерии, микобактерии туберкулеза и др.). При кислотном гидролизе полисахаридов образуются галактоза; глюкоза, левулеза и другие моносахариды.

От полисахаридных фракций зависит типология специфичности микробов, которая имеет большое значение в лабораторной диагностике, изготовлении вакцин, лечебных и диагностических сывороток.

**Липиды.** В бактериях, не отлагающих жира в виде включений, липиды составляют примерно 10% сухого остатка (у дифтерийных коринебактерий — 5%). У бактерий, отлагающих жир в виде особых включений, количество липидов достигает 40%. Бактериальные липиды состоят из свободных жирных кислот (26—28%), нейтральных жиров, восков и фосфолипидов.

Липиды брюшнотифозных бактерий являются почти исключительно свободными жирными кислотами (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, а также лауриновая, миристиновая, тетраоксановая, масляная, капроновая и др.). Из туберкулезных микобактерий были выделены туберкулостеариновая, октестеариновая, пальмитостеариновая,

фтиеновая и фтионидная кислоты, из дифтерийной коринебактерии — дифтериновая.

Нейтральные липиды бактерий состоят из эфиров жирных кислот и углеводов. Количество глицерина и стеарина составляет 2,5—12,5% от общего содержания липидов.

Туберкулезные микобактерии содержат 12—15% связанных липидов, состоящих из углевода и миколовой кислоты. В них имеется большое количество воска, при омылении которого получается до 84% высокомолекулярных жирных окислот, характеризующихся очень высокой устойчивостью к воздействию минеральных кислот, спиртов и щелочей.

Количество фосфатидов в бактериальных липидах колеблется от 0,4 до 6,5% сухого вещества. При гидролизе фосфатидов образуются жирные кислоты, полисахариды и смеси глицерофосфорной кислоты и холина.

Химический состав микробной клетки зависит от веществ, которые содержатся в питательной среде, характера обмена и условий внешней среды.

Химический состав актиномицетов и спирохет в основном сходен с бактериями. Отличие заключается в количественных соотношениях отдельных элементов и сложных структур.

Химический состав риккетсий. Риккетсии содержат простые белки, нуклеопротеиды, углеводы, липиды. Они обладают ферментными системами. В крупных по размеру риккетсиях обнаружены каталаза и фосфатаза. В теле риккетсий имеется токсическое вещество, которое состоит из белковых комплексов.

Риккетсии при проникновении в клетку не дезинтегрируются на нуклеиновую кислоту и белок. Они содержат,

так же как и бактерии, обе нуклеиновые кислоты — ДНК и РНК. Разные виды риккетсий отличаются между собой соотношением парных азотистых оснований.

Химический состав вирусов. Химический состав сложных комплексов вирусов иной, чем у бактерий. Основной частью вирусов является нуклеопротеид.

Все вирусы подразделяются на две группы: 1) вирусы, содержащие ДНК (аденовирусы, вирусы оспы, фаги и др.), и 2) вирусы, содержащие РНК (вирусы растений, вирусы гриппа, кори, эпидемического паротита, бешенства, энцефалитов, желтой лихорадки, геморрагических лихорадок, полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и др.). Соотношение нуклеиновых кислот к другим компонентам вириона составляет от 1,0% (вирус гриппа) до 40% (фаги кишечной палочки).

В табл. 2 приведены сравнительные данные о химическом составе некоторых вирусов.

Белки вирусов построены из обычных 16—20 аминокислот L-ряда. В вирусном белке преобладают кислые дикарионовые кислоты. Аминокислоты расположены в определенной последовательности, тип и количество которых являются характерными для каждого вируса.

Кроме белка и нуклеиновых кислот, в составе вирусов доказано наличие углеводов и липидов, играющих важную роль в защитных приспособлениях вирусов.

У некоторых вирусов выявлено наличие вспомогательных ферментов, с помощью которых они проникают в клетки растений и животных или осуществляют другие малоизученные функции. Так, например, у вируса гриппа А обнаружена нейраминидаза, у виру-

Общий химический состав некоторых вирусов

Вирус	Белок	Нуклеиновая кислота		Углеводы	Липиды
		ДНК	РНК		
Оспавакцины	89	4,2	—	2,8	4,0
Энцефаломиеелита	49,1	—	4,4	4,0	42,5
Гриппа А	65,0	—	1,0	10,6	23,4
Фаг E. coli	52,4	40,0	—	7,6	Содержатся



са менингопневмонии — цитохромредуктаза, в вирусах паротита, гриппа типа D-вирусные гемолитины, у вируса ми-

елобластоза — возбудителя лейкоза птиц — АТФ-фаза, десфоллирующая АТФ, у фагов — лизоцим и фосфатаза.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

Удельный вес бактерий в среднем равен 1,055. Вязкость бактериальной цитоплазмы колеблется в широких диапазонах, превышая вязкость воды в 3—800 и более раз. Всякие физические и химические воздействия вызывают вначале обратную, а затем необратимую коагуляцию цитоплазмы, повышают вязкость и увеличивают окрашиваемость бактериальных тел.

Бактерии обладают эластичностью, их внутреннее содержимое представляет коллоидальный золь, а поверхностные слои находятся в состоянии геля.

Стенка бактерий обуславливает разнообразие форм. Цитоплазматическая мембрана представляет собой биологическую полупроницаемую перепонку, через которую происходит поступление веществ в клетку и выделение продуктов обмена путем диффузии и осмоса.

Внутриклеточное осмотическое давление у бактерий в 2 раза ниже, чем у клеток высших животных. В старых клетках грам-отрицательных бактерий оно составляет 2—3 атм., в молодых растущих культурах кишечной палочки и стафилококков внутриклеточное осмотическое давление достигает 15—20 атм.

Проницаемость бактериальной клетки выше, чем у клеток животных, следовательно, в изотонических растворах у них различны. Одни бактерии требуют наличия 0,3%

поваренной соли, другие (обитатели моря и соленых озер) — 3—25%. Большинство патогенных бактерий развивается в питательных средах, содержащих 0,5% поваренной соли. Известны бактерии, которые растут на средах, содержащих обыкновенную воду. Эти данные используют в практике приготовления питательных сред, к которым для изотонии необходимо добавлять определенные количества хлористого натрия.

В условиях гипертонических растворов поваренной соли или сахара происходит обезвоживание цитоплазмы бактерий и гибель их. На этом принципе построены методы консервирования пищевых продуктов (засол мяса, рыбы, овощей, приготовление варенья, засахаривание фруктов и т. д.).

В слабых нейтральных растворах хлористого натрия большинство бактерий имеет отрицательный заряд (спиритическим зарядом). Бактерии в свободном взвешенном состоянии в водной нейтральной среде под влиянием электрического тока движутся к аноду. Следовательно, бактерии обладают отрицательным электрокинетическим потенциалом. Взвеси бактерий, как отрицательные коллоиды и могут быть осаждены многими неспецифическими агентами (основными красителями), а также кислотами в изoeлектрической точке с электрокинетическим потенциалом, равным нулю.

## МЕТАБОЛИЗМ МИКРОБОВ

Всем организмам присущ постоянный обмен веществ с окружающей их внешней средой. Для осуществления процессов питания и размножения необходимы определенные условия и в первую очередь наличие питательных материалов, из которых микробы синтезируют составные части своего тела и получают путем окисления различных веществ необходимую энергию.

По типам питания бактерии подразделяют на аутотрофные и гетеротрофные.

**Аутотрофные** (от греч. autos — сам, trophe — питание) химосинтетические и фотосинтетические микроорганизмы обладают способностью создавать органические вещества из неорганических, не нуждаются в органических соединениях углерода. Синтез составных ча-

стей тела осуществляется у них путем усвоения углекислоты, воды и простых азотистых соединений (аммиак, его соли, соли азотистой кислоты). К микробам аутотрофного питания принадлежат нитрифицирующие бактерии, многие серобактерии. Синтез сложных веществ происходит у них за счет энергии, получаемой окислением аммиака до нитритов (Nitrosomonas) и нитратов (Nitrobacter), а серы, сульфидов, тиосульфатов — до серной кислоты (Thiobacillus thiooxidans).

Некоторые виды микроорганизмов — анаэробные пурпурные и зеленые серобактерии (Thiorhodaceae, Chlorobacteriaceae) содержат хлорофилл и используют солнечную энергию для фотосинтеза.

При изучении аутотрофных бактерий было установлено, что они в процессе синтеза всех органических веществ клетки утилизируют углекислоту в качестве единственного источника углерода и не в состоянии усваивать более сложные соединения углерода, а следовательно, не могут быть патогенными для человека и животных.

**Гетеротрофные** (от греч. heteros — другой, trophe — питание) бактерии нуждаются для своего питания в органическом углероде (углеводы, кето-, аминок-, окси- и жирные кислоты), различных азотистых соединениях (нитраты, аммиак), неорганических веществах, микроэлементах и витаминах.

Гетеротрофные микробы подразделяют на сапрофитов и паразитов.

а) Сапрофиты (от греч. sarpnos — гнилой, phyton — растение). Живут за счет органических веществ, находящихся во внешней среде. К ним относят большинство видов бактерий, населяющих нашу планету. Иначе их называют метатрофами.

б) Паразиты (от греч. parasitos — нахлебник, живущий на поверхности или внутри другого организма, хозяина, и питающийся за его счет). Эту группу составляет сравнительно небольшое количество видов микробов, приспособившихся в ходе эволюции к паразитическому типу существования. Некоторые исследователи называют их паратрофами, поскольку они осуществляют свое питание за счет органических соединений животных и человека. Однако такое подразделение

гетеротрофных микробов на сапрофитов и паразитов является условным, ибо резкую грань между этими подгруппами не всегда можно установить (см. формы симбиоза, стр. 106).

Отдельные виды патогенных для человека микробов могут существовать во внешней среде как сапрофиты, в изобороте, некоторые сапрофиты при неблагоприятных условиях могут вызывать у людей и животных различные заболевания.

Имеются микробы, которые раньше считались типичными гетеротрофами, хорошо растут в синтетических средах с сернокислым аммонием и добавлением витаминов. Многие патогенные микроорганизмы, культивируемые на средах, содержащих кровь, асцитическую жидкость, сыворотку и др., также можно выращивать в синтетических средах.

Большинство бактерий развивается только в сложных средах, содержащих пептон (продукт ферментативного расщепления мяса и других белковых субстратов), мясной экстракт и сходные с ними вещества биологического происхождения, которые содержат все органические соединения, необходимые для питания микробов. В питании микробов большое значение имеют азот и его соединения. Источниками углерода для микробов могут служить различные углеводы, многоатомные спирты, органические кислоты и их соли.

По характеру синтеза сложных соединений бактерии подразделяют на 4 группы:

1. Бактерии, извлекающие углерод из углекислого газа, а азот из неорганических соединений. К ним относятся аутотрофы, способные к фотосинтезу; они используют лучистую энергию (свет). Аутотрофы, обладающие хемосинтезом, извлекают энергию из простых процессов окисления неорганических соединений (нитрифицирующие бактерии, серобактерии, некоторые железобактерии).

2. Бактерии, черпающие углерод и добывающие энергию из органических соединений углерода, а азот — из его неорганических соединений (большинство сапрофитов).

3. Бактерии, получающие углерод и извлекающие энергию из органических соединений углерода, а азот — из ами-

нокислот (кишечная палочка и другие комменсалы).

4. Бактерии, усваивающие углерод и получающие энергию из органических соединений, а азот — из комплекса многих аминокислот, требующие одного и более витаминов (патогенные бактерии).

Основное отличие гетеротрофных организмов от аутоотрофных заключается в том, что первые нуждаются в органических соединениях, содержащих последний атом углерода. Однако за последнее время доказано, что отдельные виды гетеротрофных бактерий, простейших, грибов, дрожжей, а также животные усваивают углекислоту и аммиак, синтезируя из них сложные углеводы и аминокислоты.

Усвоение углекислоты не является монополией зеленых растений и пурпурных серобактерий, оно имеет место в среде многих гетеротрофных микробов; не лишены этой способности и патогенные виды.

**Витамины бактерий.** Наряду с пептонами, углеводами, жирными кислотами и неорганическими элементами бактериям нужны в специальных веществах — витаминах или ростовых факторах, играющих роль катализаторов в биохимических процессах клетки и являющихся структурными единицами при образовании некоторых ферментов.

Одни микробы не нуждаются в добавлении к питательной среде витаминов, так как они сами могут их синтезировать, другие скудно растут в безвитаминовых средах, но дают более пышный рост при добавлении витаминов; такие микробы, как пневмококк и гемолитический стрептококк, совсем не культивируются в безвитаминовых средах.

Бактерии инфлюэнцы требуют для своего роста сложных веществ, содержащихся в крови: X-фактора (гемина) и V-фактора (козимин фермента де-гидразы).

К витаминам, необходимым для развития бактерий, относят биотин, витамин В<sub>1</sub> (тиамин), В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота), В<sub>4</sub> (холин), В<sub>5</sub> (никотинамид), В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>7</sub> (гемина), В<sub>8</sub> (инозит), В<sub>9</sub> (фолиевая кислота), В<sub>10</sub> (парааминобензойная кислота), В<sub>11</sub> (производные фолиевой кислоты), В<sub>12</sub> (цианкобаламин), витамин К и др.

Концентрация витаминов в питательной среде выражается в микрограммах, потребность в них колеблется в пределах 0,005—1,0 мкг/мл. Избыток витаминов задерживает рост микробов.

Микрофлора кишечника играет определенную роль в непосредственном снабжении витаминами животных и человека. Многие микроорганизмы участвуют в витаминном обмене растений, в обогащении витаминами пищевых продуктов и в производстве витаминов. В настоящее время все микробы по способности синтезировать витамины сравнительно хорошо изучены и классифицированы на определенные группы.

**Значение неорганических веществ в питании бактерий.** Бактерии нуждаются в неорганических элементах. Калий оказывает каталитическое действие, активирует ферментные системы; кальций принимает участие в нитрификации, фиксации азота почвенным микроорганизмом (азотобактером), образовании желатиназы. Большое значение в жизнедеятельности бактерий имеют фосфор, сера, магний, железо. Установлено, что железо содержится в дыхательных ферментах и несет функцию катализатора в окислительных процессах; оно является необходимым элементом химической состава туберкулезной, дифтерийной, кишечной палочек и других микробов.

Содержание фосфора в микроорганизмах колеблется от 1,5 до 4,5% сухого остатка, у микобактерий его значительно больше. В сенной палочке фосфора содержится 3,1%, калия — 1,3%, кальция — 0,8%; в спорах — соответственно 6,1; 0,9; 1,6%.

В дизентерийных бактериях содержание свинца находится в пределах 0,0005—0,001%, меди — 0,009%, цинка — 0,01—0,08%, серебра — 0,0001—0,0004%, стронция — 0,0001—0,005%, бария — 0,04%, лития — 0,005—0,02%, молибдена — 0,0005—0,003%, алюминия — 0,01%.

Ионы железа, цинка, магния, меди и других микроэлементов играют важную роль в образовании актиномицетамин антибиотиков. Ионы магния, марганца активизируют ДНК-азу гемолитического стрептококка.

Микроэлементы входят в состав активных групп некоторых ферментов.

## МЕХАНИЗМ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У МИКРООРГАНИЗМОВ

Микробная клетка использует питательные субстраты для синтеза составных частей своего тела, ферментов, пигментов, витаминов, токсинов, отложения резервного материала и получения энергии, за счет которой она существует.

В обмене веществ (метаболизме) происходят два противоположных и вместе с тем единых процесса: ассимиляция и диссимиляция, обмен конструктивный и энергетический.

Конструктивный обмен веществ (ассимиляция, анаболизм) протекает с поглощением свободной энергии. Для этого типа обмена расходуется сравнительно небольшое количество питательного материала, потребляемого клеткой.

Энергетический обмен веществ (диссимиляция, катаболизм) служит для выделения энергии. На осуществление этого процесса расходуется огромная масса питательных субстратов. Оба этих процесса не являются обособленными, они связаны между собой. Так, например, продукты неполного окисления субстрата ценны для организма не только как источники энергии, но и тем, что они используются как составные части в построении тела. Обмен веществ осуществляется с помощью ферментов.

### ФЕРМЕНТЫ И ИХ РОЛЬ В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ

Ферменты — органические катализаторы высокомолекулярной структуры, вырабатываемые живой клеткой. Они имеют белковую природу, строго специфичны и играют важнейшую роль в обмене веществ микроорганизмов.

Ферменты микробного происхождения обладают разнообразием действия и высокой активностью. Они нашли широкое применение в промышленности и постепенно вытесняют препараты, образуемые высшими растениями и животными.

С помощью амилазы, продуцируемой плесневыми грибами, происходит осахаривание крахмала, используемого в пивоварении, спиртовом производстве, хлебопечении. Протеиназы, вырабатываемые микробами, употребляются для удаления волосного покрова со шкур, смягчения кож, снятия желатинового

слоя с кинолентки при ее регенерации, химической чистки одежды; фибринолизин, образуемый стрептококками, растворяет тромбы в кровеносных сосудах человека. Ферменты, гидролизующие клетчатку, способствуют лучшему усвоению животными грубых кормов.

Благодаря применению микробных ферментов в медицинской промышленности получают алкалоиды, полисахариды, стерониды (гидрокортизон, преднизон, преднизолон и др.).

Бактерии играют большую роль при обработке каучука, хлопка, шелка, кофе, какао, табака. Под их влиянием происходят важные процессы, существенным образом изменяющие в нужном направлении указанные вещества.

По своему удельному весу синтетическая способность микроорганизмов чрезвычайно велика. Суммарный вес бактериальной цитоплазмы на Земле значительно превышает вес цитоплазмы животных. Биохимическая деятельность микробов имеет не меньшее общебиологическое значение, чем фотосинтез. Прекращение существования микроорганизмов неизбежно повлекло бы за собой гибель растений и животных.

Ферменты позволяют некоторым микроорганизмам усваивать метан, бутан, другие углеводороды и синтезировать из них сложные органические соединения. Так, например, с помощью ферментативной способности дрожжей в специальных промышленного типа установках из отходов нефти (парафинов) получают белково-витаминные концентраты (БВК), используемые в животноводстве в качестве ценного питательного вещества, добавляемого к грубым кормам.

Одни ферменты выделяются клеткой во внешнюю среду (экзоферменты) для расщепления сложного коллоидного пищевого материала, другие заключены внутри клетки (эндоферменты).

Все известные до настоящего времени свыше 700 ферментов по характеру катализа подразделяются на 6 классов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы.

В зависимости от условий появления ферментов различают конститутивные ферменты, которые постоянно

янно находятся в клетке независимо от условий ее существования и наличия катализируемого субстрата. К ним относятся основные ферменты клеточного обмена (липазы, карбогидразы, протиназы, оксидазы и др.); а да п т и в н ы е (индуктивные) ферменты синтезируются только тогда, когда в них возникает потребность; они появляются только в присутствии соответствующего субстрата (пенициллиназа, декарбоксилазы аминокислот, щелочная фосфатаза,  $\beta$ -галактозидаза и др.).

Синтез адаптивных ферментов у микробов происходит за счет присутствия в клетках свободных аминокислот и при участии имеющихся в бактериях готовых белков (предшественников адаптивных ферментов).

По химическим свойствам все ферменты подразделяют на три группы:

- 1) ферменты, состоящие только из белка;
- 2) ферменты, включающие, кроме белка, ионы металла, необходимые для их активности, способствующие прикреплению фермента к субстрату и принимающие участие в циклических превращениях фермента;
- 3) ферменты, содержащие обособленные органические молекулы (коферменты, простетические группы), необходимые для их действия. Некоторые коферменты содержат в своем составе витамины.

Бактериальные ферменты (более 400) подразделяют на 4 группы.

1. Г и д р о л а з ы, которые катализируют расщепление связей между атомами углерода и атомами азота, кислорода и серы, присоединяя одну молекулу воды (эстеразы, глюкозидазы, протеазы, нуклеазы и др.).
2. Т р а н с ф е р а з ы, осуществляющие катализ путем переноса определенных радикалов от одной молекулы на другую (трансглюкозидазы, трансацилазы).
3. О к с и д а т е л ь н ы е ф е р м е н т ы (оксидоредуктазы), катализирующие процессы окисления — восстановления (оксидазы, дегидрогеназы, пероксидазы, каталазы).
4. И з о м е р а з ы и р а ц е м а з ы, играющие большую роль в углеводном обмене. Они имеются у большинства видов бактерий. К изомеразам

принадлежат фосфогексозоизомераза, галактовальденаза, глюкозофосфомутаза, фосфоглицеромутаза.

Поглощение клетками питательных веществ представляет собой довольно сложный процесс. Одноклеточным простейшим присущ Г о л о з о й н ы й тип питания, характеризующийся заглатыванием плотных частиц пищи, перевариванием и превращением их в растворимые соединения. Бактерии, водоросли, грибы, растения обладают г о л о ф и т н ы м способом питания. Они поглощают питательные вещества в растворенном виде. Однако это различие является существенным, так как клетки простейших, так же как и растительных организмов, используют растворимые в воде или клеточном соке питательные субстраты, а многие бактерии и грибы могут усваивать твердые питательные вещества, предварительно расщепляя их путем внешнего переваривания с помощью экзоферментов. При диффузии происходит перемещение более растворенного вещества из зоны высокой концентрации, находящейся за пределами тела клетки, в организм бактерий до тех пор, пока концентрация не станет одинаковой. Проматическую мембрану бактерий из зоны более низкой концентрации растворенного вещества в зону более высокой концентрации осуществляется путем осмотических сил, действующие по обе стороны цитоплазматической мембраны, весьма разнообразны и зависят от разницы концентрации многих веществ, содержащихся в клетке и питательной среде. Перенос растворенных веществ из питательной среды в клетку может осуществляться посредством втягивания вместе с растворителем при условии достаточной пористости мембраны.

Установлено, что клеточные мембраны состоят из липидных и белковых молекул, расположенных в определенной последовательности. Заряженные группы молекул своими концами направлены к поверхности мембраны. На заряженных концах адсорбированы слой белка, состоящие из белковых цепей и образующие сплетения на наружной и внутренней поверхности мембраны. Высокая избирательная способность, позволяющая клеткам отличать одни

вещества от других, связана с наличием ферментных систем, локализованных на поверхности клеток бактерий. Благодаря действию этих ферментов нерастворимые в мембране вещества становятся растворимыми.

Клеточные мембраны играют важную роль в обмене веществ. Они обладают способностью быстро изменять свою проницаемость для различных веществ и тем самым обеспечивать регулирование поступления и распределения веществ в клетке, а также ход реакций, в которых эти вещества принимают участие.

В процессе питания бактерий большое значение придается обменной адсорбции. Активный перенос ионов совершается вследствие разности в зарядах поверхности мембраны оболочек и окружающей микроорганизмов среды, причем роль переносчиков, как предполагают, выполняют жирорастворимые вещества X и Y; при этом образуются соединения с ионами калия и натрия (KX и NaY), способные диффундировать через оболочки клеток, в то время как для свободных переносчиков мембрана непроницаема.

### БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

Микроорганизмы нуждаются для своего питания, роста и жизнедеятельности в различных аминокислотах. Одни микробы испытывают потребность в одной аминокислоте (например, брюшнотифозные бактерии в триптофане), другие — в двух и более аминокислотах. Известны микроорганизмы (*Leuconostoc mesenteroides*), для роста которых необходимо 17—18 аминокислот.

У многих бактерий утрачена способность синтезировать аминокислоты. Обычно те виды, которые нуждаются в витаминах, имеют потребность и в готовых аминокислотах. Некоторые микроорганизмы нуждаются, кроме аминокислот и витаминов, в веществах, несущих функцию стимуляторов роста (оленовая кислота, уксусная кислота, пуриновые и пиримидиновые основания, нуклеиновые кислоты).

Белковый обмен у бактерий протекает в две фазы. Первичный распад бел-

ка до стадии пептонов происходит под влиянием экзопротеазы, выделяемой бактериальной клеткой во внешнюю среду. Вторичный распад осуществляется благодаря действию эндопротеазы, которая присуща всем бактериям и находится внутри тела микроба.

Разложение белка до пептонов совершается в питательной среде с pH в пределах 7,0—8,0.

Аминокислоты, образующиеся под влиянием эндопротеазы, могут подвергаться дезаминированию с образованием аммиака и X-кетокислоты или спирта, углекислоты и аммиака (дрожжи) или X-оксикислоты и аммиака (молочнокислые бактерии).

Существует восстановительное, гидродитическое, внутримолекулярное, окислительное дезаминирование.

В результате расщепления аминокислот реакция среды становится щелочной вследствие образования слабой кислоты и аммиака.

Наряду с дезаминированием широко распространено явление д е к а р б о к с и л и р о в а н и я, особенно среди гнилостных бактерий:



При декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, орнитина — путресцин, лизина — кадаверин, тирозина — тирамин.

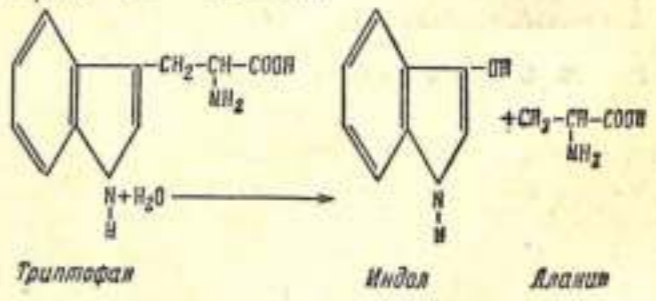


Рис. 27. Расщепление триптофана на индол и аланин.

Некоторые микробы вырабатывают фермент триптофаназу, под влиянием которой образуется индол (рис. 27); его обнаружение используют в бактериологической диагностике. Образование индола обычно происходит в условиях голодания микробов.

Наряду с реакциями расщепления белков происходят и процессы их синтеза. Для построения белков бактерий

необходимы аминокислоты. Бактериальные клетки удовлетворяют потребности в аминокислотах двояким путем: одни микроорганизмы получают их в готовом виде, другие синтезируют аминокислоты из простых соединений азота. Образование микробами аминокислот происходит путем присоединения к углеродному скелету будущей аминокислоты  $\text{NH}_2$ ; при этом образуются дикарбоновые аминокислоты — аспарагиновая и глутаминовая. Другие ами-

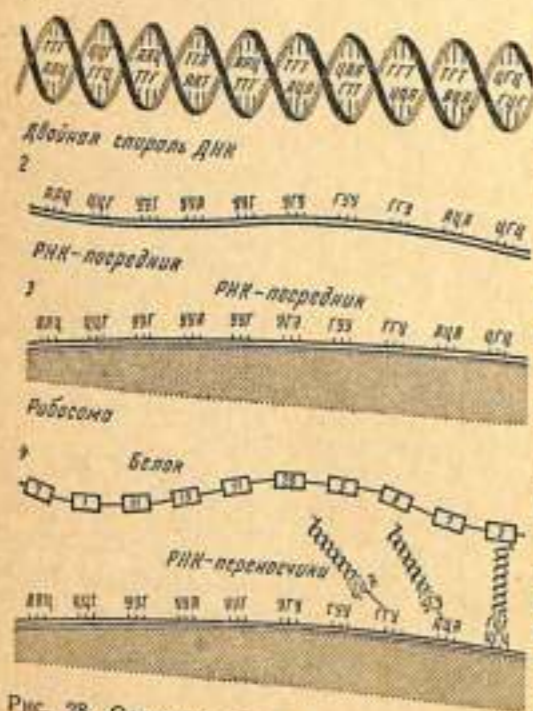


Рис. 28. Основные этапы биосинтеза белка.

нокислоты образуются путем переамирирования:  $\text{RCHNH}_2 + \text{COOH} + \text{HOOC} - \text{CO} - \text{COOH} \rightarrow \text{RCO} - \text{COOH} + \text{HOOC} - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$ . Весьма важным свойством микробов является способность их синтезировать незаменимые аминокислоты (метионин, триптофан, лизин). Синтез белка совершается под влиянием первичной информации, осуществляемой ДНК. Важным звеном в формировании белка является генетический посредник, функцию которого выполняет информационная РНК. Ферментативный синтез РНК на матрице ДНК обуславливается РНК-полимеразой и называется транскрипцией информации, затем РНК мигрирует

в цитоплазму, происходит трансляция информации. Синтез белка происходит в рибосомах, которые состоят из равных количеств белка и РНК (рибосомной РНК). При образовании РНК на матрице ДНК против каждого аденина в ДНК в комплементарном участке цепи РНК находится урацил. Возникшая информационная РНК направляет синтез белка. Она покидает клеточное ядро (нуклеонд) и прикрепляется к рибосомам. Каждая аминокислота направляется к определенному участку пептида с помощью транспортной РНК. Ферментативный процесс синтеза белка осуществляется при участии активизирующего фермента (фермент переноса). Это наглядно было иллюстрировано М. Ниренбергом (рис. 28).

Для нормального развития и функционирования типичной бактериальной клетки необходимо не менее 100 ферментов, хотя известны бактерии из рода микоплазм (*Mycoplasma gallisepticum*), для жизнедеятельности которых достаточно 40 ферментов. Возможно, что у таких простых клеток ферменты обладают менее выраженной специфичностью и многосторонним действием. Белковый обмен не является автономным, он находится в тесной связи с углеводным обменом. Для построения азотистых соединений используется пировиноградная кислота, а дикарбоновые кислоты являются активными посредниками в биосинтезе аминокислот.

### УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Ферменты, расщепляющие углеводы, производят гидролиз крахмала до образования глюкозы и мальтозы. Амилаза содержится у многих видов микробов: сенной, сибиреязвенной, дифтерийной палочек, холерного вибриона, стрептококка. Наличие этого фермента обеспечивает микробу возможность создания в клетке резервного материала в виде полисахаридов. Некоторые бактерии имеют фермент (целлюлаза), расщепляющий клетчатку. Немногие микробы способны ферментировать растительные камеди — сложные полисахариды, например агар-агар, получаемый из морских растений (агар-агар широко используется для изготовления плотных питательных сред). Благодаря дей-

ствию фермента пектиназы происходит расщепление пектина, пектиновой кислоты льна или конопля.

Под влиянием мальтазы, сахаразы, лактазы поступившие внутрь тела бактерии дисахариды подвергаются гидролизу и распаду на моносахариды, которые затем сбраживаются. Расщепление поли- и дисахаридов на моносахариды может происходить и путем фосфорилиза.

При гидролизе и фосфорилизе поли- и дисахаридов не происходит разрыва углеродной цепи молекулы углевода, следовательно, этот процесс не сопровождается освобождением энергии. Брожение же характеризуется разрывом цепи молекулы углевода и освобождением значительного количества энергии. Бродильным процессам подвергаются моносахариды, связанные с фосфорной кислотой. К молекуле фосфорной кислоты, образуется ряд гексозодифосфорных кислот, которые распадаются с разрывом шестуглеродной цепи и с образованием двух фосфотриоз: фосфоглицеринового альдегида и фосфодиацетона.

В результате последовательных реакций происходит восстановление кодегидразы; образуемая при этом пировиноградная кислота путем окислительного декарбоксилирования превращается в уксусный альдегид, который, получая водород от восстановленной кодегидразы, переходит в спирт.

Окислительное дезаминирование аминокислот сопровождается образованием кетокислот и в том числе пировиноградной кислоты, окисление которой приводит к постепенному освобождению энергии, используемой организмом.

Конечными продуктами такого распада являются вода и углекислота.

Различные виды микробов производят разложение пировиноградной кислоты путем разнообразных реакций с неодинаковыми количествами продуктов брожения. Кишечно-тифозные бактерии при сбраживании одной молекулы глюкозы разлагают ее на две молекулы пировиноградной кислоты, из которых затем образуется молочная, уксусная и муравьиная кислоты. В таких случаях говорят о сбраживании угле-

водов с образованием кислот.



Расщепление микробами углеводов сопровождается образованием кислой реакции, расщепление белков — щелочной. Следовательно, в процессе эволюции микробы, вызывающие брожение, приспособились к жизни при кислой реакции, а гнилостные — при щелочной. Проявление биологического антагонизма бродильных и гнилостных микробов играет важную роль в природе и практике человека. Благодаря бродильным процессам предотвращается загнивание силоса, заквашенных овощей, молочных продуктов.

Некоторые виды кишечно-тифозных бактерий (кишечная и паратифозные) сбраживают углеводы с образованием кислоты и газа, что является весьма важным дифференциальным признаком. Образование газа в данном случае происходит за счет разложения муравьиной кислоты на углекислоту и водород:  $\text{HCOOH} \rightarrow \text{H}_2 + \text{CO}_2$ .

Синтез углеводов происходит двумя путями: фотосинтез (зеленые и пурпурные бактерии, содержащие в цитоплазме пигменты типа хлорофилла) и хемосинтез (большинство видов бактерий).

Хлорофилл бактерий по своему химическому составу сходен с хлорофиллом зеленых растений. В отличие от растительного бактериальный хлорофилл обладает способностью поглощать некоторые лучи из инфракрасного спектра; он представляет собой сложный комплекс с каротиновыми пигментами, содержащими 75% белка, около 20% липидов и 5% хлорофилла. В процессе фотосинтеза у пурпурных серобактерий происходит восстановление углекислоты водородом  $\text{H}_2\text{S}$ , а у ряда других пурпурных бактерий — водородом некоторых органических веществ.

Хемосинтез осуществляется путем ассимиляции углерода из углекислоты за

счет окисления определенных минеральных веществ; водородные бактерии для ассимиляции углекислоты используют молекулярный водород, который окисляют до воды.

Гетеротрофные микроорганизмы используют углерод из определенных органических соединений, характеризующихся оптической активностью.

### ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Несмотря на то что липиды не представляют собой важного компонента в питательном субстрате, они имеют определенное значение в жизнедеятельности бактерий, в частности наделяют микроорганизмы высокой устойчивостью к вредным факторам внешней среды.

Большинство видов бактерий довольно широко усваивает глицерин, который служит в качестве источника энергии и пластического материала для построения составных структур тела микроба. Микобактерии туберкулеза и другие кислотоустойчивые микроорганизмы используют глицерин для синтеза липидов. Липидные включения в клетках бактерий являются резервным питательным материалом.

Основные процессы обмена осуществляются при помощи липазы и других липолитических ферментов, прочно связанных с клеточной цитоплазмой. В расщеплении липидов большую роль играет коэнзим А, тиоловая группа  $\beta$ -меркаптоэтиламина.

В качестве источника углевода для синтеза липидов многочисленны бактерии используют метионин. Миколовая кислота липидов коринебактерий синтезируется в бактериальной клетке путем конденсирования двух молекул пальмитиновой кислоты и восстановления промежуточного  $\beta$ -эстера. Подобным путем происходит синтез миколовой кислоты у микобактерий.

### МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

Для синтеза тела бактерий, кроме азота и углерода, микроорганизмам необходимы зольные элементы (сера, фосфор, калий, кальций) и микроэлементы (бор, молибден, цинк, марганец, кобальт, никель, медь, йод, бром и др.).

Одним из важнейших элементов, входящих в состав цитоплазмы бактерий, является сера, которая участвует в

синтетических реакциях в виде соединения  $R-SH$ , обладающего высокой реактивностью и легко поддается дегидрированию с последующим превращением в группу  $R-S-S-H$ , а затем в более сложные соединения, которые при гидрировании восстанавливаются. Благодаря такому процессу регулируется окислительно-восстановительный потенциал в цитоплазме микроорганизмов. Восстановление сернистой соли протекает следующим образом:  $SO_4 \rightarrow SO_3 \rightarrow SO_2 \rightarrow SO \rightarrow H_2S$ .

Некоторые виды (серобактерии, тионовые бактерии) усваивают восстановленные соединения серы (сероводород и даже серу). Патогенные бактерии используют серу в виде сульфгидрильной группы ( $R-SH$ ).

Фосфор содержится в нуклеиновых кислотах, многих ферментах, различных фосфолипидах и других органических соединениях в форме  $P_2O_5$ ; он не вступает в непосредственное соединение с углеродом, а образует связи через атомы кислорода. В ходе окислительных процессов освобождается энергия, аккумулированная в цитоплазме микробных клеток. Большую роль играют в энергетическом обмене микробной клетки аденозинтрифосфорная и аденозиндифосфорная кислоты. Первая богата энергией («заряженная»), вторая — бедна энергией («разряженная»). Фосфор входит в состав важнейших соединений цитоплазмы клетки (нуклеопротеиды, фосфолипиды, протетические группы большинства двухкомпонентных ферментов). Содержание фосфора в виде  $P_2O_5$  в сухом веществе клеток бактерий составляет 5%.

Для нормального развития микроорганизмов необходимы катионы и анионы многих металлов (магний, кальций, калий, железо и др.), принимающие участие в синтезе клеточного вещества. Так, например, железо входит в состав геминных, являющихся простетическими группами ряда ферментов (цитохромы). Недостаток или избыток железа в питательной среде обуславливает различную продукцию токсинов дифтерийными коринебактериями.

Микроэлементы участвуют в синтезе ферментов, активизируют их. Молибден и бор являются необходимыми веществами для азотфиксирующих бактерий.

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ СВОЙСТВ МИКРОБОВ

Микроорганизмы принимают участие в круговороте азота (гниение), углерода (брожение), серы, фосфора, железа и других элементов, имеющих важное значение в жизнедеятельности организмов. Благодаря ферментативным процессам определенных видов микробов произошло образование нефти, лечебных грязей и рапы. Микроорганизмы применяются в качестве индикаторов, с помощью которых устанавливаются гидролитические процессы в морях и океанах, обнаруживают потребность почвы в удобрениях, производят определение точного количества витаминов, аминокислот и других веществ, которые не поддаются выявлению химическими аналитическими методами. Определенные виды микроорганизмов синтезируют антибиотики, ферменты, гормоны, витамины, аминокислоты, получаемые промышленным путем и используемые в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Освоен микробиологический синтез белков с помощью специальных видов дрожжей.

Большое значение придается специфической ферментативной способности

патогенных бактерий, по данным которой производят определение видовых свойств возбудителей. Многие бактерии ферментируют углеводы с образованием кислоты или кислоты и газа, а белки — с образованием индола, аммиака, сероводорода и т. д.

Ферментативные особенности микробов используются в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний, в изучении микробов почвы, воды и воздуха.

Установлено, что существует определенная взаимосвязь между степенью паразитизма и ферментативной активностью патогенных микробов: чем больше выражен паразитизм у микроба, тем ниже его ферментативная активность (риккетсии, вирусы). Однако надо отметить, что указанная взаимосвязь между ферментативной активностью и паразитизмом не является общим законом. Некоторые бактерии (холерный вибрион, стафилококк, возбудитель чумы) обладают весьма выраженными биохимическими свойствами и вместе с тем относятся к наиболее патогенным видам.

## ДЫХАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

Дыхание у бактерий представляет собой сложный процесс, который сопровождается выделением энергии, необходимой микроорганизмам для синтеза различных органических соединений. Многие микробы, подобно высшим животным и растениям, используют для дыхания молекулярный кислород воздуха. Представление о дыхании как процессе окисления органических веществ кислородом с образованием энергии претерпело значительное изменение в связи с открытием анаэробных микробов, неспособных существовать в присутствии кислорода. Л. Пастером было установлено, что энергия, необходимая для жизнедеятельности некоторых видов микробов, получается в процессе брожения (освобождение энергии без участия кислорода).

Все микробы по типу дыхания подразделяются на аэробные и анаэробные. Между ними имеются промежуточные формы.

1. *Облигатные аэробы*, которые хорошо развиваются при наличии в атмосфере 21% кислорода; они растут на поверхности жидких или плотных питательных сред (холерный вибрион, сарцины, микобактерии туберкулеза и др.).

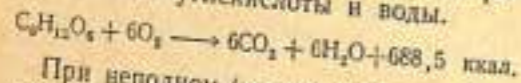
2. *Микроаэрофилы* — микробы, нуждающиеся в незначительном (в пределах 1%) количестве кислорода (молочнокислые бактерии и др.).

3. *Факультативные аэробы*, которые могут размножаться и в отсутствие молекулярного кислорода (большинство патогенных и сапрофитных микробов).

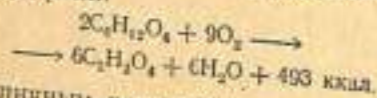
4. *Капнейческие бактерии*, требующие наличия пониженной концентрации кислорода и повышенного количества углекислоты (бруцеллы бычьего типа и др.).

5. *Облигатные анаэробы*, для которых наличие молекулярного кислорода является вредным фактором, задерживающим рост микроорганизмов (клостридий столбняка, ботулизма, газовой анаэробной инфекции и др.).

Аэробные бактерии в процессе дыхания окисляют различные органические вещества (углеводы, белки, жиры, спирты, органические кислоты и другие соединения). При полном окислении граммолекулы глюкозы освобождается 688,5 ккал тепла, что соответствует запасу потенциальной энергии, которая была аккумулирована в молекуле углевода при фотосинтезе его в зеленых растениях из углекислоты и воды.

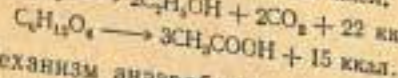
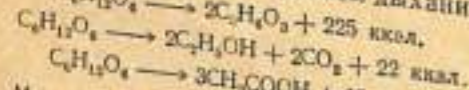
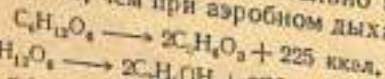


При неполном (частичном) аэробном окислении освобождается соответственно степени окисления меньшее количество энергии.



Типичным представителем факультативных аэробов является кишечная палочка, которая в углеводной среде вначале развивается как анаэроб, расщепляя углеводы путем брожения, затем начинает потреблять кислород и растет как аэроб, окисляя продукты брожения (молочную кислоту) до углекислоты и воды. Факультативные аэробы обладают значительными преимуществами, они могут жить как в кислородных, так и в бескислородных условиях.

Дыхание у анаэробов происходит путем ферментации субстрата с образованием небольшого количества энергии. При брожении одной граммолекулы глюкозы образуется значительно меньше энергии, чем при аэробном дыхании.



Механизм анаэробного дыхания заключается в следующем. Если окисляемым субстратом являются углеводы, то они предварительно расщепляются с помощью ферментов подсобного характера. Так, например, глюкоза подвергается фосфорилированию при участии АТФ и АДФ; в результате образуется гексозодифосфат, который под действием фермента альдолазы расщепляется на две части: фосфорноглицериновый альдегид и фосфодиоксиацетон. Последний под влиянием оксизомеразы превращается в фосфоглицериновый альдегид и в дальнейшем через ряд последовательных реакций образуется пируви-

ноградная кислота. На этой стадии заканчивается анаэробная фаза превращения углерода. Дальнейшие этапы характеризуются специфичностью и завершаются образованием конечных продуктов. К анаэробным процессам относят спиртовое брожение, осуществляемое дрожжами, молочнокислое брожение, вызываемое лактобактериями, маслянокислое брожение, обусловливаемое маслянокислыми клостридиями.

Анаэробы ферментируют по преимуществу безазотистые соединения, вызывая явления брожения. Однако между аэробным и анаэробным типами дыхания нет резкой грани. Так, например, дрожжи могут изменять анаэробный тип дыхания на аэробный. Вначале они расщепляют сахар с образованием спирта и углекислоты, а при повышенной аэрации глюкоза расщепляется до воды и углекислоты.

Наличие облигатных анаэробов объясняет весьма большую приспособляемость живых существ и полноту круговорота веществ в природе. Дыхание бактерий происходит под влиянием ферментов типа оксидаз и дегидраз, которые обладают выраженной специфичностью и многообразным действием. Оксидазный и дегидразный процессы дыхания тесно связаны между собой, дополняя друг друга, но вместе с тем различны как по биологической роли, так и по ферментам, осуществляющим эти реакции.

Интенсивность процессов аэробного дыхания находится в зависимости от возраста культуры, температуры и питательных субстратов. Активно растущие культуры потребляют за 1 час 2500—5000 мм<sup>3</sup> кислорода на 1 мг сухого вещества бактерий, в то время как голодающие или полностью лишенные азотистого питания культуры только 10—150 мм<sup>3</sup> кислорода. Молодой культурой вырабатывается тепловой энергии значительно больше, чем потребляется ею для синтетических и других жизненных процессов. Часть освобожденной энергии аккумулируется в макроэргических связях АТФ. Определенное количество ее выделяется во внешнюю среду. Например, кишечная палочка использует для процессов ассимиляции 31% выделяемой энергии, синегнойная бактерия — 28%, вульгарный протей — 20%, сальмонелла

брюшного тифа — 12%. Образование некоторыми микробами избыточной тепловой энергии в навозе, торфе, мусоре может привести к их саморазогреванию и даже самовозгоранию. При компостировании навоза и мусора, вследствие действия высокой температуры, образующей термофильными микробами, отложенные мухами яйца, а также яйца гельминтов не развиваются.

Усиленное дыхание и ускоренный обмен веществ связаны со скоростью размножения клеток, с повышением синтеза белка в клетке, что приводит к усилению восстановительных свойств среды, в которой развиваются микробы.

холерный вибрион и др.) содержат все три цитохрома:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Факультативные аэробы (кишечная палочка, брюшнотифозная, паратифозная, дизентерийные бактерии, стрептококки и др.) содержат только один или два цитохрома. Анаэробы не содержат цитохромов.

Таким образом, процессы дыхания у бактерий являются очень сложными и представляют собой длинную цепь последовательных окислительно-восстановительных реакций с участием многих ферментативных систем путем переноса электронов от системы с наиболее отрицательным потенциалом к системе

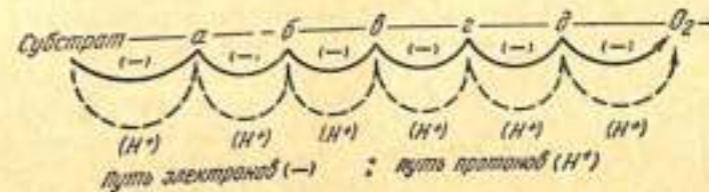


Рис. 29. Схема окисления субстрата путем переноса электронов.

Биологическое окисление — это отдача электрона ( $Fe^{2+} - e \rightarrow Fe^{3+}$ ), восстановление — получение отрицательного электрона ( $Fe^{3+} + e \rightarrow Fe^{2+}$ ).

Между акцептором водорода (желтым ферментом) и кислородом имеются промежуточные передатчики водорода, участники длинной цепи катализаторов биологического окисления. Реакция протекает по схеме, изображенной на рис. 29.

Перенос электронов осуществляется с помощью цитохромов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , которые представляют собой белковые молекулы, соединенные с химической группировкой — гемом. Гем содержит атом железа, обладающий способностью попеременно окисляться и восстанавливаться ( $Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}$ ). Кроме цитохромов, выявлено новое вещество, обладающее способностью переносить электроны, убихинон, или кофермент Q.

Следовательно, все реакции биологического окисления происходят при участии строго специфических ферментов, катализирующих окисление или восстановление определенных химических соединений.

Аэробы (синегнойная, сальная, сибирская язвенная, туберкулезная палочки,

с наиболее положительным потенциалом. При постепенном и дробном освобождении энергии дыхания и при промежуточном переносе водорода повышается активность реакции для клетки. Биохимические механизмы дыхания более подробно изложены в учебниках биологической химии.

Огромное влияние на характер дыхания оказывает среда обитания микроорганизмов. Так, например, при культивировании холероподобного вибриона в среде с глюкозой можно добиться у него ослабления кислородного дыхания, вследствие чего он приобретает признаки факультативного аэроба. Дрожжи также обладают способностью изменять свой тип дыхания в зависимости от наличия или отсутствия кислорода.

Ядовитое действие кислорода по отношению к анаэробам объясняется тем, что в присутствии кислорода образуется перекись водорода. Анаэробы не обладают способностью продуцировать каталазу. Ядовитым является не сам по себе кислород, а только H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Однако такое объяснение нельзя считать полным и исчерпывающим. Анаэробы могут расти и при наличии в среде

кислорода, который не убивает микробов, а только приостанавливает их жизнедеятельность. При добавлении к среде восстановителей происходит рост микробов. Таким же действием обладают глюкоза и другие редуцирующие вещества.

Одним из факторов, от которого зависят окислительно-восстановительные реакции в питательной среде, является окислительно-восстановительный потенциал, который выражает численную количественную характеристику степени аэробности. Он становится минимальным при насыщении среды водородом и максимальным при насыщении среды кислородом. М. Кларк предложил величину окислительно-восстановительного потенциала обозначать  $\mu\text{H}_2$  — отрицательный логарифм парциального давления газообразного водорода. Эта величина характеризует насыщение среды кислородом или водородом. Диапазон  $\mu\text{H}_2$  от 0 до 42,6 характеризует все степени насыщения водного раствора водородом и кислородом. Аэробы приспособлены к существованию при более высоком окислительно-восстановительном потенциале, анаэробы — при более низком. Аэробы растут в пределах  $\mu\text{H}_2$  14—20 и выше, факультативные аэробы — 0—20 и выше, анаэробы — от 0 до 12.

В. А. Энгельгард считает, что при высоком  $\mu\text{H}_2$  происходит инактивация

жизненно важных ферментов. Анаэробы при этом теряют способность к нормальному питанию, к конструктивным процессам и погибают от голода, а не от отравления их кислородом или  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Анаэробы не являются пассивными микроорганизмами, они сами для себя создают низкий  $\mu\text{H}_2$  в среде. Засеянные культуры анаэробов, прежде чем начать размножаться, снижают  $\mu\text{H}_2$  с величины 20—22 до 1—5. Анаэробы характеризуются весьма выраженной способностью приспосабливать среду к своим потребностям. Такими же свойствами обладают и аэробы. Они ограждают себя от избытка кислорода восстановительным барьером.

Регулируя окислительно-восстановительные потенциалы питательной среды, можно создать условия для роста анаэробов в присутствии кислорода путем снижения  $\mu\text{H}_2$ , а также культивировать аэробы в анаэробных условиях путем повышения  $\mu\text{H}_2$  среды.

При отмирании культуры бактерий, при лизисе ее фагом, при действии на нее лизоцимом окислительно-восстановительный потенциал резко снижается.

При изготовлении питательных сред учитывают не только состав питательного, энергетического материала и активную реакцию среды (рН), но и ее окислительно-восстановительный потенциал ( $\mu\text{H}_2$ ).

## ОБРАЗОВАНИЕ МИКРОБАМИ ПИГМЕНТОВ

Некоторые виды бактерий и грибов, обитающих в почве, воде и воздухе, обладают способностью вырабатывать пигменты (см. рис. 117, 8). Колонии скопления микробов, см. стр. 64) пигментообразующих микробов на плотных средах окрашиваются в красный цвет («чудесная палочка», актиномицеты, дрожжи), розовый (розовый микрোকкок), золотистый (золотистый стафилококк), белый (белый стафилококк), синий (синегнойная бактерия), фиолетовый (хромобактер фиолетовый), черный и бурый (дрожжи и грибы). Колонии сарцины окрашиваются в желтый, лимонный, золотистый цвет. Некоторые микроорганизмы вырабатывают по два и более пигментов.

Образование пигментов происходит при хорошем доступе кислорода, тем-

пературе 20—25° и рассеянном солнечном свете.

Пигменты подразделяются на растворимые в воде (синегнойная бактерия, бактерии синее-зеленого молока), растворимые в спирте и нерастворимые в воде и спирте (азотобактер, черные и бурые пигменты дрожжей и плесени), а также на хромопарные (поступающие во внешнюю среду) и хромофорные (находящиеся в цитоплазме, вакуолях и оболочке).

Пигментообразование у микробов имеет определенное физиологическое значение. Возможно, пигменты выполняют в процессах дыхания функцию акцептора водорода, обеспечивают защиту от природной ультрафиолетовой радиации, участвуют в реакциях синтеза, а также обладают антибиотическим действием.

## СВЕЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

Свечение (люминесценция) представляет собой своеобразную форму освобождения энергии при окислительных процессах. Оно бывает тем интенсивнее, чем сильнее приток кислорода к бактериям.

Свечение мяса, чешуи рыб и других объектов было отмечено еще Аристотелем (384—322 гг. до н. э.). Светящиеся микроорганизмы иногда поражают тело и мышцы мелких ракообразных, обуславливая яркое свечение этих животных ночью на берегу моря. Были обнаружены светящиеся термиты, муравьи и пауки. Предполагают, что источником света являются светящиеся бактерии.

У некоторых рыб развились специальные органы для удержания светящихся бактерий в качестве симбионтов, служащих источником света. Свечением обладают и некоторые грибы, живущие в старых пнях и корнях деревьев; ночью светятся осенние опенки.

В начале XX века Х. Молиш предложил использовать светящиеся бактерии для «безопасных ламп», применяемых в пороховых погребах. Светящиеся бактерии являются весьма чувствительными индикаторами на присутствие молекулярного кислорода. М. Бейерник применял светящиеся бактерии в качестве индикатора при изучении выделения кислорода в процессе фотосинтеза.

Светящиеся бактерии были названы фотобактериями (от греч. *photos* — свет). К ним относится большая группа физиологически сходных, но морфологически различных бактерий (кокки, палочки, вибрионы); они явля-

ются грамотрицательными или грамположительными, не образующими спор аэробами.

Большая часть видов светящихся бактерий выделена из морской воды; они не вызывают гниения, хотя хорошо растут на рыбных и мясных субстратах, культивируются в обычных средах.

Оптимальная температура для роста и свечения большинства видов примерно 15—18°.

Некоторые виды хорошо развиваются и светятся при 30—37° и концентрации поваренной соли около 3%, но есть виды, которые светятся при наличии в среде 0,5—0,7% NaCl.

Светонизлучающая система бактерий связана с неповрежденными живыми клетками. Уменьшение солей в среде, добавление сульфаниламидов, осмотический шок, механическое растирание, звуковые колебания, медленный аутолиз, экстракция различными растворителями — все это нарушает как способность к свечению, так и жизнеспособность клетки. Однако из некоторых организмов были получены экстракты, испускающие свет в темном помещении.

Из отдельных экстрактов выделены люциферин и фермент люцифераза.

Типичным представителем фотогенных микробов является *Photobacterium phosphoreum* (см. рис. 117, б) — неподвижная кокковидная бактерия, не разжижающая желатину, развивающаяся при 28°; при температуре выше 30° рост ее прекращается. Патогенных видов для человека в группе фотогенных бактерий не установлено.

## АРОМАТОБРАЗУЮЩИЕ МИКРОБЫ

Выявлены микроорганизмы, которые обладают способностью выделять летучие вещества, вырабатываемые ими в процессе их жизнедеятельности. Они образуют уксусноэтиловый, уксусноаммиловый эфиры.

Ароматические свойства вин, молочных продуктов, почвы, сена и других веществ зависят от деятельности некоторых видов микробов. К ароматообра-

зующим бактериям относится *Leucopostoc citrovogum*, используемый в молочной промышленности; он придает ароматичность молочным продуктам, особенно маслу. \* \* \*

Микробы обладают способностью продуцировать электрическую энергию, так как они являются электроотрицательными коллоидами. С помощью опре-

деленных видов микроорганизмов можно получать витамины, ферменты. Некоторые патогенные представители вы-

рабатывают ядовитые для человека и животных вещества — токсины (см. стр. 108).

## РАЗМНОЖЕНИЕ И РОСТ МИКРООРГАНИЗМОВ

Под размножением микробов подразумевают способность их к самовоспроизведению, увеличению количества особей на единицу объема. Рост микроорганизмов означает увеличение

их, посредством расщепления сегментированных нитей, путем образования клеток, подобных спорам, продуцированием мельчайших подвижных кокидий, конъюгацией (рис. 31), что в ка-



Рис. 30. Ультратонкий срез делющейся клетки *E. coli*.

массы цитоплазмы бактерий в результате синтеза клеточного материала. Белки и нуклеиновые кислоты составляют  $\frac{2}{3}$  веса биомассы.

кой-то мере напоминает половое размножение бактерий (см. стр. 100).

В процессе деления бактерий важным условием является репликация



Рис. 31. Конъюгация бактерий.

Бактерии размножаются простым поперечным делением (вегетативное размножение) (рис. 30), которое происходит в различных плоскостях с образованием многообразных сочетаний клеток (гроздь, цепочки, парные соединения, тучки и др.), а также почкова-

(удвоенное) ДНК. При этом происходит разрыв водородных связей и образование двух цепей ДНК, каждая из которых находится в дочерних клетках. В дальнейшем одноцепочечные ДНК соединяются водородными связями и снова образуются двуцепочечные ДНК,

осуществляющие генетическую информацию. Репликация ДНК и деление клеток происходит с определенной скоростью, присущей каждому виду.

Актиномицеты и многие грибы (фикомицеты, аскомицеты и др.) размножаются преимущественно путем спорообразования.

Поперечное деление бактерий не сводится к процессу разделения одной материнской клетки на две равноценные дочерние клетки, а представляет собой непрерывное отделение от материнской клетки дочерних, которые в свою очередь становятся материнскими. После некоторого количества генераций материнские клетки стареют и погибают. Такое объяснение исключает метафизическое представление о «бессмертии бактерий».

Скорость деления бактерий различна; она зависит от вида микроба, возраста культуры, питательной среды, температуры, концентрации углекислоты и многих других факторов.

Продолжительность генерации *E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus faecalis* — 15 минут, в то время как для клеток культуры тканей млекопитающих требуются 1 сутки. Следовательно, бактерии размножаются почти в 100 раз быстрее, чем клетки культуры тканей.

Увеличение числа клеток выражается следующим образом:

1—2—4—8—16—32 — N число клеток;

0—1—2—3—4—5 — n число генераций.

Общее количество бактерий (N) через n генераций будет составлять  $2^n$  на каждую клетку посевного материала. Если исходное количество бактерий, внесенное в питательную среду, принять за одну особь, а время одного деления за 30 минут, то за сутки, как показывают расчеты, общее количество бактерий должно составлять  $N = 2^{48}$ . При делении каждые 20 минут через 36 часов микробная масса составит около 400 т. Термофильные микробы размножаются еще быстрее.

Однако как в естественных, так и в искусственных условиях размножение бактерий происходит в значительно меньших размерах. Оно ограничено действием ряда факторов внешней среды. Размножение бактерий про-

исходит по определенным закономерностям. На рис. 32 схематически изображены скорость размножения в условных единицах и величина популяций бактерий, выраженная логарифмом от числа живых клеток на 1 мл среды.

Различают восемь основных фаз размножения, которые на рисунке обозначены римскими цифрами.

I. Исходная стационарная фаза представляет собой время от момента посева бактерий на питательную среду. В этой фазе размножения не происходит. Продолжительность

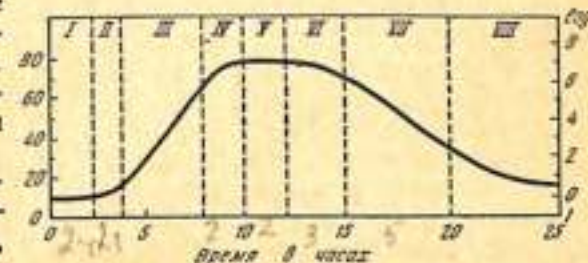


Рис. 32. Кривая размножения бактерий.

исходной стационарной фазы после посева 1—2 часа.

II. Фаза задержки размножения (лаг-фаза), в течение которой размножение бактерий происходит неинтенсивно, а скорость их роста увеличивается. Период второй фазы занимает около 2 часов.

III. Фаза логарифмическая, характеризующаяся максимальной скоростью деления, уменьшением размера клеток. Длительность ее примерно 5—6 часов.

IV. Фаза отрицательного ускорения, во время которой скорость размножения бактерий перестает быть максимальной, число делящихся особей уменьшается. Эта фаза продолжается около 2 часов.

V. Стационарная фаза максимума, когда число новых бактерий почти равно числу отмерших. Продолжается она в течение 2 часов.

VI. Фаза ускорения гибели, на протяжении которой наступает нарушение равновесия между стационарной фазой и быстротой гибели бактерий. Она продолжается 3 часа.

VII. Фаза логарифмической гибели, когда отмирание особей происходит с постоянной скоростью. Она длится около 5 часов.



VIII. Фаза уменьшения скорости отмирания — остающиеся в живых особи переходят в состояние покоя.

Продолжительность отдельных фаз приведена условно, так как она может варьировать в зависимости от вида бактерий и условий культивирования. Так, например, кишечная палочка делится каждые 15 минут, сальмонеллы брюшного тифа — 23 минуты, патогенные стрептококки — 30 минут, дифтерийные коринебактерии — 34 минуты, микобактерии туберкулеза — 18 часов.

Размножение некоторых видов бактерий (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы) в логарифмической стадии зависит от концентрации ДНК и РНК в питательной среде.

Кроме размножения и роста, бактерии обладают возрастной изменчивостью — способностью к изменению особой при разных стадиях роста, созревания и старения их. Эти изменения наблюдаются в нормальном цикле индивидуального развития бактерий. Цикл развития зависит от природы организмов, сложности их форм и последовательности развития.

Наиболее простым циклом развития характеризуются кокковидные бакте-

рии. Он сводится у них к росту клетки и ее последующему делению.

Палочковидные беспоровые бактерии имеют цикл развития, сходный с кокками: молодые клетки по мере роста увеличиваются, достигают максимума и затем делятся поперечным путем на две дочерние клетки, которые в цикл развития при определенных условиях включается спорообразование.

Хламидобактерии имеют более сложный цикл развития: клетки их превращаются в длинные нити, некоторые образуют специальные органы размножения — гонидии, которые прорастают и дают начало новым клеткам и нитям.

Актиномицеты имеют две различные стадии развития: 1) стадия вегетативного роста, при которой характерным является образование мицелия; 2) стадия плодоношения с образованием спорформирующихся на спиральных или прямых ветках — спораносиях.

Миксобактерии характеризуются относительно сложным циклом развития: вегетативные клетки палочковидной формы сменяются у них овальными или шаровидными микроцистами; клеточным строением плодоносцев.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ БАКТЕРИЙ

В лабораторных условиях микроорганизмы выращивают на плотных и жидких питательных средах в специальных термостатах. Каждый термостат имеет терморегулятор, обеспечивающий поддержание постоянной температуры. Большое значение для роста и размножения бактерий имеют температурные условия. Все микроорганизмы по отношению к температурному режиму подразделяются на три группы: психрофильные (от греч. *psichros* — холодный, *phileo* — люблю) ( $-10$  —  $+30^\circ$ ), мезофильные (от греч. *mesos* — средний) ( $10$  —  $45^\circ$ ), термофильные (от греч. *thermos* — теплый) ( $25$  —  $80^\circ$ ). Микроорганизмы могут размножаться в широком диапазоне температурного режима — от  $-10$  до  $+80^\circ$ .

Для жизнедеятельности бактерий большое значение имеет концентрация водородных ионов питательной среды — pH, который выражается отрицательным логарифмом концентрации водородных ионов; pH характеризует любую степень кислотности или щелочности — от крайне кислой до крайне щелочной. Каждый вид микроба в процессе эволюции приспособился к существованию в определенных границах концентрации водородных ионов, за пределами которых жизнедеятельность его невозможна. Предполагают, что pH влияет на активность ферментов. В зависимости от pH слабые кислоты в кислой среде находятся в виде молекул, а в щелочной — в виде ионов. Сапрофиты могут жить в условиях с чрезвычайно широким диапазоном pH — от 0 до 13,0. Патогенные же виды микробов

растут при определенных концентрациях водородных ионов (6,8—8,0).

Питательные среды должны быть легкоусвояемые, с известным составом азотистых и углеводов веществ, витаминов, необходимой концентрацией солей, изотоничные, стерильные, обладать буферными свойствами, иметь оптимальную вязкость и определенный окислительно-восстановительный потенциал.

На протяжении всей истории микробиологии питательные среды постепенно совершенствовались. В допастеровский период в качестве сред для выращивания микробов использовали только настои и отвары. Л. Пастер и К. Негели ввели в практику культивирования микробов безбелковые среды. Р. Кох и Ф. Леффлер для выращивания микробов использовали мясную воду, пептон и хлористый натрий. Эта среда представляет собой мясо-пептонный бульон, из которого готовят мясо-пептонный агар путем добавления 1—2% фабричного агара.

Агар-агар (по-малайски «желез») — сложное органическое вещество, получаемое из морских водорослей. В его состав входят желоза (70—75%), вода (11—22%), зола (2—4%), общий азот (0,4—0,9%), аммиачный азот (0,03—0,09%). Основное вещество агара-агара, обладающее железирующей способностью, состоит из кальциевой соли, кислого эфира, серной кислоты и углеводного комплекса — полисахарида, в состав которого, как полагают, входят в различных соотношениях арабиноза, глюкоза, галактоза и др. Агар-агар расплавляется в воде при температуре  $80$ — $86^\circ$ , а затвердевает — при  $36$ — $40^\circ$ .

Благодаря способности агара-агара придавать питательному продукту при охлаждении консистенцию плотного студня и высокой устойчивости к ферментативному действию микробов он нашел широкое применение в бактериологической технике при изготовлении полужидких, плотных и сухих питательных сред.

Питательные среды подразделяют на три основные группы.

I. Обычные (простые) среды, к которым относится мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар и др.

II. Специальные среды (сывороточный агар, сывороточный бульон, свернутая сыворотка, картофель, кровяной агар, кровяной бульон, асцитический бульон, асцитический агар и др.).

В лабораторной практике довольно часто используют элективные среды, в которых хорошо растут только определенные виды бактерий и плохо или совсем не растут другие виды, и среды обогащения, в которых интересующий исследователя вид растет интенсивнее и быстрее сопутствующих бактерий. Так, например, на среде Эндо (элективная) задерживаются в своем развитии грамположительные микробы, а щелочная пептонная вода и щелочной мясо-пептонный агар являются средами обогащения для холерного вибриона. Питательные среды, содержащие определенные концентрации пенициллина, элективны для пенициллиноустойчивых штаммов бактерий и вместе с тем неблагоприятны для пенициллиночувствительных штаммов.

III. Дифференциально-диагностические среды:

1) среды для определения протеолитической способности микробов (мясо-пептонная желатина);

2) среды для определения ферментации углеводов (среды Гисса и др.); для дифференциации бактерий, ферментирующих и не ферментирующих лактозу (Эндо, Плоскирева, Левина, Дригальского и др.);

3) среды для определения гемолитической способности (кровяной агар);

4) среды для определения восстановительной (редуцирующей) способности микроорганизмов;

5) среды, содержащие вещества, ассимилируемые только определенными микробами.

Кроме того, в лабораторной практике применяют консервирующие среды. Их используют для первичного посева и транспортировки исследуемого материала; они предотвращают отмирание патогенных микробов и способствуют подавлению сапрофитов. К этой группе сред относят глицериновую смесь, состоящую из 2 частей 0,85% раствора поваренной соли, 1 части глицерина и 1 части 15—20% раствора кислого фосфорно-кислого натрия, а также глицериновый консервант с солями лития, гипертонический раствор поваренной соли и др.

В настоящее время многие питательные среды изготавливают фабричным способом и выпускают в сухом порошко-

образном виде. Они удобны в работе, стойки и весьма эффективны.

Для культивирования бактерий стали широко применять безбелковые среды, в которых хорошо растут многие гетеротрофы, в том числе и патоген-

На плотных питательных средах микробы образуют различные по форме и величине колонии, которые представляют собой скопление особей, связанных тяжами, состоящими из оболочечных структур и обуславливающими



Рис. 33. Колонии различного строения (вид сверху).

ные микробы. Состав этих сред сложен, они включают большое количество компонентов.

Культивирование в синтетических средах с использованием метода меченых атомов дает возможность более

определенную структуру бактериальных группировок. Колонии могут быть плоскими, выпуклыми, куполообразными, вдавленными, а поверхность их — гладкой (S-формы), шероховатой (R-формы), исчерченной, бугристой,

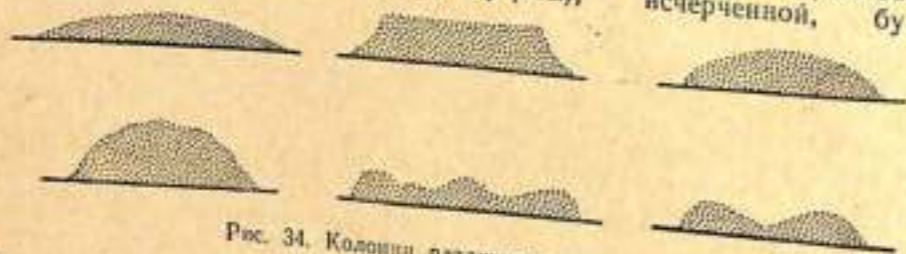


Рис. 34. Колонии различного строения (в разрезе).

детально дифференцировать микробы по характеру их биосинтеза.

С целью дифференциации прототрофных и ауксотрофных бактерий широко используют селективные среды. Прототрофы растут на минимальной среде, содержащей только соли и углеводы, так как они сами способны синтезировать нужные им для своего развития метаболиты, в то время как ауксотрофы нуждаются в определенных средах, содержащих аминокислоты, витамины и другие вещества.

По консистенции питательные среды бывают плотные (мясо-пептонный агар, мясо-пептонная желатина, свернутая сыворотка, картофель, свернутый яичный белок), полужидкие (0,5% мясо-пептонный агар, и жидкие (пептонная вода, мясо-пептонный бульон, сахарный бульон и др.).

64

края — ровными, зубчатыми, волокнистыми, бахромчатыми. Форма колоний также разнообразна: они могут быть круглыми, розеткообразными, звездчатыми, древовидными (рис. 33—34). По величине колонии подразделяют на крупные (4—5 мм в диаметре), средние (2—4 мм), мелкие (1—2 мм) и карликовые (меньше 1 мм).

Колонии отличаются и по своей консистенции, плотности, цвету. Они бывают прозрачными и непрозрачными, окрашенными и бесцветными, влажными, сухими и слизистыми.

В жидких питательных средах микробы растут с образованием диффузной мути, пленки, осадка, видимых простым глазом.

Выращивание бактерий в лабораторных условиях производят в пробирках, чашках Петри, во флаконах.

В производственных институтах вакцины и сывороток культивирование аэробов осуществляется глубинным способом. Этот метод позволяет более рационально использовать питательный субстрат и получить большое количество микробной массы. Культуры выращивают в реакторах объемом до 1000 л (рис. 35). Аэрирование достигается путем пропускания струи воздуха через толщу среды. Метод аэрирования используют и для лабораторных исследований в целях быстрого выращива-

В современных производственных установках вводится автоматический контроль за размножением и другими микробиологическими процессами.

В обычных лабораторных условиях анаэробы выращивают в стационарных (рис. 36) или портативных анаэростатах с разрежением воздуха до 1—8 мм рт. ст. или в вакуум-эксикаторах. Культивирование анаэробов возможно в условиях, при которых кислород замещается атмосферным азотом или другим инертным газом.

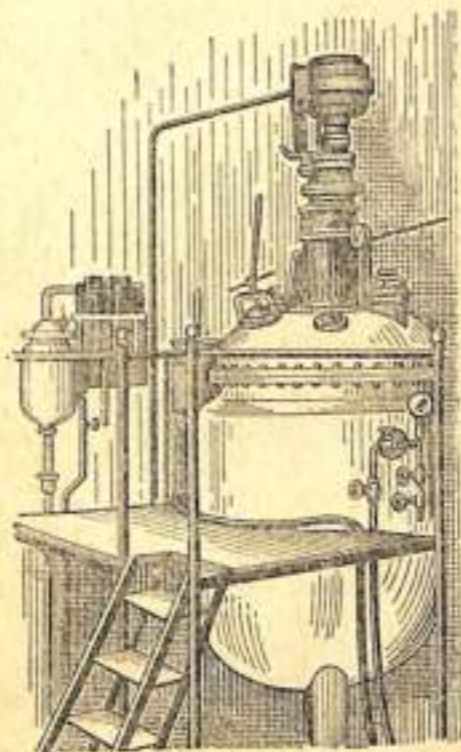


Рис. 35. Общий вид реактора.

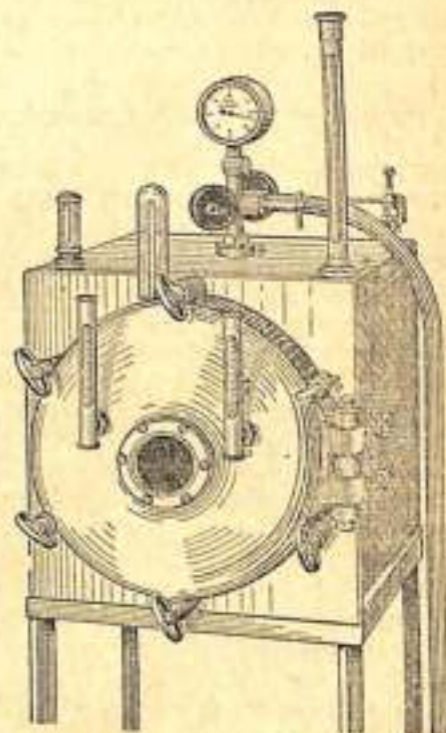


Рис. 36. Анаэростат.

ния бактерий и изучения некоторых процессов обмена веществ.

Размножение микробов происходит наиболее интенсивно в проточной, непрерывно обновляемой питательной среде. Для этой цели устанавливается запасной баллон с питательной средой, из которого она поступает в культиватор, где тщательно перемешивается с культурой; образующийся при этом избыток культуральной жидкости вместе со взвешенными в ней бактериями вытекает наружу. При скорости выноса клеток из культиватора, равной скорости их размножения, численность клеток в культиваторе будет постоянной.

В целях успешного культивирования анаэробов необходимо засеивать в питательную среду большое количество посеивного материала. Питательная среда должна обладать определенной вязкостью, что достигается добавлением в среду 0,2% агара. Удаляют воздух из среды путем кипячения ее перед посевом, для дальнейшего предотвращения доступа воздуха среду заливают слоем масла толщиной 0,5—1 см. Анаэробно получается адсорбцией кислорода пористыми веществами (пемза, вата, уголь), добавлением редуцирующих веществ (углеводы, пептон, шистени, кусочки печени, селезенки, почек, мозга

и т. д.). После посева в пробирки наливают вазелиновое масло. Выращивание анаэробов обычно производят в среде Китта — Тарощи, состоящей из бульона, 0,5% глюкозы и кусочков органов животных (печень) или мясного фарша, а также в агаре столбиком или в специальных трубках, заполненных мясо-пептонным агаром и запаянных на концах.

Для культивирования патогенных спирохет и простейших применяют особые питательные среды, содержащие нативные белки (сыворотка, асцитическая жидкость, кровь), кусочки свежих органов и тканей (почка кролика, мозговая ткань, эмбриональная ткань кур).

#### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ РИККЕТСИИ

Риккетсии — внутриклеточные паразиты; они растут в искусственных питательных средах, содержащих переживающие ткани. Риккетсии размножаются в тканях с пониженным метаболизмом.

Культивирование риккетсий в куриных эмбрионах. Материал, содержащий риккетсии, вводят в полость желточного мешка (см. стр. 67). Зараженные яйца помещают в термостат-инкубатор при температуре 36—37° на 6—7 дней.

Для получения большого количества риккетсий интраназально заражают белых мышей, в легких которых накапливается необходимое количество риккетсий.

Выращивают риккетсии в кишечнике платяных вшей, которых заражают специальным капилляром путем введения в кишку через анальное отверстие взвеси риккетсий. Культивирование риккетсий возможно и на личинках вшей, которых кормили через мембрану кожи трупа дефибрированной кровью. В качестве мембраны можно использовать кожу цыпленка. Эти методы применяют при изготовлении сыпнотифозной вакцины и антигенов для серологической диагностики сыпного тифа и других риккетсиозов.

#### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ВИРУСОВ

Вирусы не обладают способностью к билярному делению, у них не наблюдается множественного деления и почкования.

При проникновении в клетку вируса его нуклеиновая кислота освобождается от белка и белковой оболочки. Белковые компоненты вируса создаются заново в пораженном протопласте в полном соответствии с информацией, которая осуществляется нуклеиновой кислотой вируса, при этом происходит «сборка» или «композиция» составных частей вируса из белковых молекул, формирующихся в протопласте. Вирусы в противоположность бактериям не размножаются в обычных питательных средах. Для их репродукции используют восприимчивых лабораторных животных, куриные эмбрионы, перевиваемые, первично перевиваемые и перевиваемые культуры тканей, а также кашицу из тканей. С течением времени способы культивирования вирусов претерпели значительные изменения.

Введение в практику вирусологических исследований культур тканей сыграло огромную роль и вывело вирусологию на путь быстрого прогресса.

Особенно быстро стала развиваться и совершенствоваться техника культивирования тканей за последние десятилетия в связи с использованием методов электронной микроскопии. Методика получения культур тканей, их классификация и способы использования более подробно описаны в специальных руководствах.

В 1962 г. установлена возможность синтеза вируса мозаичной болезни табака в среде, не содержащей живых клеток, а состоящей из нуклеотидов и энергетических систем, в которой через 30 минут обнаруживалось более 100 млн. новых вирусных частиц.

В течение последних лет разработан метод получения культур тканей из эмбрионов человека, обезьян, морской свинки и других животных.

С успехом применяют культуры тканей СОЦ (сердце обезьян цинномольгус), почечную ткань обезьян, морской свинки, культуры из тканей миндалин, плаценты и др.

Широкое распространение получили клетки злокачественных опухолей (HeLa, Нер-2, Детройт-6, KB и др.). Культура тканей HeLa (рис. 37) представляет собой клетки тканей Елены Л. (Helen L.), умершей от рака. Эти клетки обладают способностью быстрого роста в соответствующих физиологи-

ческих растворах. Культуры тканей HeLa используют во всех вирусологических лабораториях мира, на ней культивируют аденовирусы, вирусы полиомиелита, клещевого энцефалита и др.

Огромным преимуществом обладают по сравнению с другими методами культивирования вирусов однослойные культуры тканей. Они быстро растут, на них сравнительно легко наблюдать цитопатический эффект (специфическая деструкция зара-

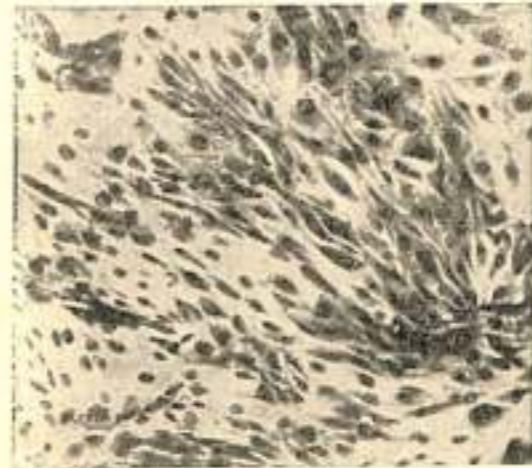


Рис. 37. Культура ткани HeLa.

женных вирусами клеток, культивируемых вне организма). Имеются многочисленные указания на широкое инфицирование тканевых культур различными вирусами и представителями рода *Mycoplasma*, что обязывает проводить строжайший контроль за чистотой этих культур.

Для выращивания клеток культур тканей применяют синтетическую среду № 199, в состав которой входит более 60 ингредиентов (аминокислоты, витамины, глюкоза, пурины, пентозы, соли и др.). Она обладает способностью поддерживать рост тканей в течение 3—4 недель. Ее изготавливают фабричным путем и выпускают в концентрированном виде. Перед употреблением среду разводят в 10 раз трижды дистиллированной водой и добавляют 10—20% сыворотки человеческой или бычьей крови.

Кроме синтетической, используют и полусинтетическую среду, содержащую аминокислоты, витамины, солевой

раствор и 5—10% сыворотки человеческой крови.

Культивирование вирусов в курином эмбрионе. Этот метод применяют для культивирования более 30 видов вирусов и риккетсий.

Материал, содержащий вирус, вводят в куриный эмбрион (рис. 38) различными путями: в амнион, аллантоис, желточный мешок, внутривенно, в мозг.

Для установления специфических изменений производят различные сравнительные исследования тканей, жидкостей хорионаллантоисной оболочки.

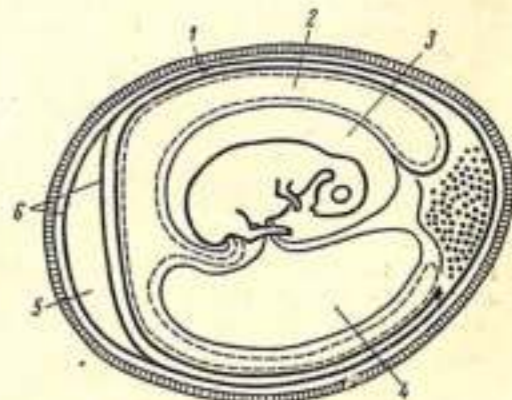


Рис. 38. Куриный эмбрион.

1 — хорионаллантоис; 2 — аллантоисная полость; 3 — амниотическая полость; 4 — желточный мешок; 5 — воздушный мешок; 6 — подскорлупная оболочка.

Так, например, незараженный хорионаллантоис, инкубированный при температуре 37° в течение 48—96 часов, сохраняет нормальную прозрачность и эластичность. В нормальных оболочках не наблюдается нарушений целостности эктодермального эпителия и скопления воспаленных клеток.

Неспецифические реакции и поражения хорионаллантоиса могут возникнуть в результате действия чужеродной ткани, внесенной вместе с инфекционным материалом. При этом развиваются точечные прозрачные эктодермальные папулы и небольшие беспорядочные изъязвления; в мезодерме образуются вдоль кровеносных сосудов очаговые затемнения, небольшие кровоизлияния и умеренный отек. Неспецифические изменения обычно локализуются в участке внесения инфекционного материала. Вторичные очаги не образуются.

Специфические поражения в 10—11-дневных оболочках развиваются в виде диффузионного сильного помутнения и отека с обильными язвами, участками некроза и кровоизлияний (рис. 39).



Рис. 39. Специфические изменения хорион-аллантакса 12-дневного куриного эмбриона, зараженного вирусом вакцины (коровьей оспы).

В 12—14-дневных оболочках при заражении их вирусами оспы или осповакцины довольно часто возникают очаговые оспоподобные поражения. Наличие диффузной непрозрачности, отека, кровоизлияний, очаговых утолщений или пустул, пузырьков, язв, участков некроза и скоплений воспалительного экссудата на поверхности и внутри оболочек, а затем развитие вторичных поражений и гибель эмбриона характеризуют специфический активный инфекционный процесс.

При микроскопическом исследовании обнаруживают участки некроза, тромбов, поражений капилляров, состояние гиперплазии, гипертрофии, очаговых клеточных пролифераций, наличие внутри цитоплазмы и ядер включений, и других изменений.

Специфичность инфекционного процесса контролируют заражением восприимчивых к этому вирусу лабораторных животных, а также специфическим предупреждением инфекции с помощью иммунной сыворотки, вводимой вместе с заразным материалом в хорионаллантаисную оболочку.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ МИКРОБОВ В ПРИРОДЕ

Микробы повсеместно распространены в окружающей нас среде. Они находятся в почве, воде, воздухе, на растениях, животных, пищевых продуктах, предметах, в организме человека и на поверхности его тела.

Взаимоотношение микроорганизмов со средой их обитания получило название экологии (от греч. oikos — жилище, родина, logos — понятие, учение). Микроорганизмы обладают весьма выраженной способностью адаптироваться к различным условиям среды.

## МИКРОФЛОРА ПОЧВЫ

Учение о почве было создано В. В. Докучаевым, П. А. Костычевым, С. Н. Виноградским, В. Р. Вильямсом и др. Плодородие почвы зависит не только от наличия неорганических и органических веществ, но и от различных видов микроорганизмов, обуславливающих качественный состав почвы. В почве имеются питательные вещества и влага, вследствие чего количество микробов в 1 г почвы достигает колоссальных размеров: от 200 млн. бактерий в глинистой почве до 5 млрд. в черноземной. В 1 г пахотного слоя почвы содержится 1—10 млрд. бактерий.

Микрофлора почвы состоит из водорослей, нитрифицирующих, азотфиксирующих, денитрифицирующих, целлюлозоразлагающих бактерий, серобактерий, пигментных микробов, грибов, простейших.

Степень обсеменения почвы микробами зависит от ее химического состава, климатических условий и других факторов.

Наибольшее количество (1 000 000 в 1 мм<sup>3</sup>) микробов содержится в верхнем слое почвы на глубине 5—15 см. В глубоких слоях (1,5—5 м) встречаются единичные микробы, но они были

обнаружены и на глубине 17,5 м. Их находили в каменном угле, нефти и артезианской воде. В пахотном слое окультуренной почвы на площади 1 га может содержаться 5—6 т микробной массы.

Обсемененность почвы микроорганизмами находится в тесной зависимости от степени загрязнения почвы фекальными массами и мочой, а также от характера обработки и удобрения почвы. Например, в пахотной почве содержится в 2,5 раза больше микробов, чем в лесной.

В почве длительно сохраняются споры сапрофитов (*B. cereus*, *B. megaterium* и др.).

Патогенные, не образующие спор бактерии вследствие недостатка необходимых им питательных веществ, а также губительного действия света, высыхания, микробов-антагонистов и фагов сохраняются в почве недолго — от нескольких дней до нескольких месяцев.

Обычно почва является неблагоприятной средой для большинства патогенных видов бактерий, риккетсий, вирусов, грибов, простейших. Длительность сохранения некоторых патогенных бактерий представлена в табл. 3. Однако

Таблица 3

Длительность сохранения патогенных бактерий в почве		
Вид бактерий	Средний срок в неделях	Максимальный срок в месяцах
Сальмонеллы брюшного тифа	2—3	12
Шигеллы	1,5—5	9
Холерные вибрионы	1—2	4
Микобактерии туберкулеза	13	7
Бруцеллы	0,5—3	2
Пастереллы чумы	0,5	1
Возбудитель туляремии	1,5	2,5

почва как фактор передачи ряда спорообразующих возбудителей инфекционных заболеваний представляет собой

## МИКРОФЛОРА ВОДЫ

К специфическим водным аэробным микроорганизмам относятся *Pseudomonas fluorescens*, *Micrococcus candidus*, *Micrococcus agilis* и др. Анаэробные

весьма сложный субстрат. Так, например, сибиреязвенные бациллы, попадая в почву, превращаются в споры, которые могут сохраняться в ней в течение многих лет. В благоприятных условиях (каштановые и черноземные почвы) они прорастают полный цикл развития: в летний период споры прорастают в вегетативные формы и этот цикл повторяется.

В почве длительно сохраняются споры клостридий столбняка, газовой анаэробной инфекции, ботулизма и многих других микробов. Почва служит местом обитания различных животных (грызуны), на которых паразитируют переносчики возбудителей чумы, туляремии, вирусы mosquitoной лихорадки, геморрагических лихорадок, энцефалитов, сельского лейшманиоза и т. д. В почве проходят определенную стадию цисты кишечных простейших (амебы, балантидии и др.). Особенно велика роль почвы в передаче глистных инвазий (аскариды, власоглавы, анкилостомиды и др.). Обитают в почве некоторые грибы. Проникая в организм, они вызывают фузариотоксикоз, эрготизм, аспергиллез, пенициллез, мукоромикоз и др.

Учитывая определенную эпидемиологическую роль почвы в распространении некоторых инфекционных заболеваний животных и человека, в санитарно-противоэпидемической практике проводят ряд мероприятий, направленных на защиту почвы от загрязнения и инфицирования ее патогенными видами микроорганизмов.

Для микробиологического исследования почвы, заселенной самой разнообразной микрофлорой, используют селективные методы, с помощью которых можно обнаруживать многочисленные виды микробов, нуждающихся в определенном питательном субстрате.

Ценным показателем санитарного состояния почвы является обнаружение кишечной палочки и близких к ней бактерий, в также энтерококков и *Clostridium perfringens*.

бактерии в воде встречаются крайне редко.

Микрофлора воды рек зависит от степени их загрязнения и качества

очистки сточных вод, спускаемых в речные русла.

Микроорганизмы широко распространены также в водах морей и океанов. Их находили на различных глубинах (3700—10 000 м).

Степень обсеменения воды организмами принято выражать сапробностью, под которой подразумевают совокупность живых существ, живущих в водах, содержащих большие скопления животных или растительных остатков. Различают три зоны. Пол и с а п р о б н а я зона — сильно загрязненная вода, бедная кислородом и богатая органическими соединениями. Число бактерий в 1 мл достигает 1 000 000 и более, преобладают кишечная палочка и анаэробные бактерии, вызывающие процессы гниения и брожения. В м е з о с а п р о б н о й зоне (зона умеренного загрязнения) происходит минерализация органических веществ с интенсивным окислением и выраженной нитрификацией. Число бактерий в 1 мл составляет сотни тысяч, количество кишечной палочки значительно уменьшается. О л и г о с а п р о б н а я зона характерна для чистой воды. Количество микробов незначительно — в 1 мл насчитывается несколько десятков или сотен; кишечная палочка в этой зоне отсутствует.

В зависимости от степени загрязнения в водоемах могут содержаться и определенное время сохраняться жизнеспособными патогенные бактерии. Так, например, в водопроводной, речной и колодезной воде сальмонеллы брюшного тифа могут находиться от 2 дней до 3 месяцев, шигеллы — 5—9 дней, лептоспиры — от 7 до 150 дней. Холерные вибрионы выживают в морской и колодезной воде от 25 суток до нескольких месяцев, возбудитель туляремии — до 3 месяцев.

Водопроводная вода считается хорошей, если общее количество микробов в 1 мл равно 100, сомнительной — 100—150, загрязненной — 500 микробов и более. В воде колодцев и открытых водоемов число микробов в 1 мл не должно быть более 1000. Кроме того, качество воды определяется по наличию в ней *E. coli* и ее вариантов.

Степень фекального загрязнения воды оценивают по коли-титру или коли-индексу. Коли-титром называется то наименьшее количество жидкости в миллилитрах или сухого вещества в граммах, в котором содержится одна *E. coli*. Коли-индексом называется то количество особей *E. coli*, которое находится в 1 л воды или 1 кг исследуемого материала. Водопроводная вода считается хорошей, если коли-титр ее не ниже 300—500. Воду считают доброкачественной с коли-индексом 2—3. Вода шахтных колодцев должна иметь коли-титр не менее 100.

В связи с тем что энтерококки являются постоянными обитателями только кишечника человека и теплокровных животных и обладают высокой устойчивостью к температурным колебаниям и другим факторам внешней среды, их учитывают наряду с коли-титром и коли-индексом для определения степени фекального загрязнения воды, сточных вод, почвы и других объектов.

В связи с большой санитарно-эпидемиологической ролью воды в отношении кишечной группы заболеваний возникает необходимость разработки усовершенствованных методов обнаружения (индикации) кишечной палочки и патогенных бактерий в воде.

Для исследования воды на наличие патогенных микробов используют метод люминесцентной микроскопии и определение увеличения титра фага. При добавлении специфических фагов к жидкости, содержащей гомологичный микроб, через 6—10 часов отмечается значительное нарастание количества корпускул фага (см. стр. 87).

Для более полного и глубокого изучения микрофлоры почвы и воды применяют капиллярную микроскопию. Сущность ее заключается в том, что в почву или водоемы помещают очень тонкие капилляры, содержащих которых затем подвергают бактериоскопическому исследованию. Этот метод позволяет выявлять такие виды микроорганизмов, которые не растут на обычных питательных средах и в течение многих лет оставались неиз-

## МИКРОФЛОРА ВОЗДУХА

Состав микробов воздуха весьма разнообразен. Он зависит от степени загрязнения воздуха минеральными и органическими взвешивами, температуры, осадков, местности, влажности и других факторов. Чем больше в воздухе пыли, дымов, копоти, тем больше микробов. Каждая частица пыли или дыма обладает способностью адсорбировать на своей поверхности множество микробов.

Над поверхностью гор, морей, арктических стран, океанов микробы встречаются редко.

Микрофлора воздуха состоит из самых разнообразных видов, которые поступают в него из почвы, растений и организма животных. В воздухе часто встречаются пигментные сапрофитные бактерии (микробококки, различные сарцины), споровые (сенная палочка, *B. cereus*, *B. megaterium*), актиномицеты, плесневые, дрожжевые грибы и др.

Количество микробов в воздухе колеблется в больших диапазонах — от нескольких экземпляров до многих десятков тысяч в 1 м<sup>3</sup>. Так, например, воздух Арктики содержит 2—3 микроба на 20 м<sup>3</sup>, в фабричных же городах в 1 м<sup>3</sup> воздуха обнаруживают огромное количество бактерий. В лесу, особенно хвойном, микробов очень мало; на них оказывают губительное действие летучие вещества растений — фитонциды, обладающие бактерицидными свойствами.

Над Москвой, на высоте 500 м, в 1 м<sup>3</sup> воздуха Е. Н. Мишустин обнаружил 1100—2700 микробов, а на высоте 2000 м — от 500 до 700. Спороспособные микробы и плесневые грибы были найдены и на высоте 20 км. В 1 г пыли содержится до 1 млн. бактерий. В окружении больных животных и людей, инфицированных членистоногих и насекомых, в пыли могут находиться и патогенные виды (гноеродные кокки, туберкулезные микобактерии, сибиреязвенные бациллы, бактерии туляремии, риккетсии Ку-лихорадки и др.).

В зависимости от времени года в воздухе меняется состав микрофлоры и количество микробных видов. Если принять общее количество микробов зимой за 1, то весной оно будет составлять 1,7, летом — 2, осенью — 1,2.

Для воздуха закрытых помещений показателями прямой эпидемиологической опасности являются гемолитические стрептококки и патогенные стафилококки.

Общее количество микробов в операционном отделении до начала операции не должно превышать 500 в 1 м<sup>3</sup> воздуха, а после операции — 1000, патогенные же стафилококки и стрептококки не должны обнаруживаться в 250 л воздуха. В операционных родильных домах до начала работы допускается не более 20 колоний сапрофитов микрофлоры воздуха, образовавшихся при осаждении микробов на мясо-пептонном агаре в течение 30 минут.

Ультрафиолетовые лучи являются весьма губительными для микроорганизмов, но если они адсорбированы на частицах пыли или других веществах, то становятся надежно защищенными от действия ультрафиолетового облучения.

Количество микробов в рабочих и жилых помещениях находится в тесной связи с санитарно-гигиеническим режимом помещения. При скоплении людей, плохой вентиляции, слабом естественном освещении, неправильной уборке помещений количество микробов увеличивается. Сухая уборка, редкое мытье полов, использование грязных тряпок и щеток, сушка их в том же помещении создают благоприятные условия для накопления в воздухе микробов.

Через воздух могут передаваться вместе с каплями слюны и мокроты при чиханье, кашле, разговоре возбудители гриппа, кори, скарлатины, дифтерии, коклюша, ангина, острых катаров дыхательных путей, туберкулеза, оспы, легочной формы чумы и других заболеваний.

Микробы могут распространяться токами воздуха, воздушно-пылевым и воздушно-капельным путем. При чиханье, кашле, разговоре больной человек выбрасывает вместе с каплями слюны, мокроты патогенные бактерии в окружающую среду радиусом на 1—1,5 м и более.

Микроорганизмы, содержащиеся в воздухе, могут находиться в трех фазах бактериального аэрозоля — капельной, капельно-ядерной и пыле-

вой. Под аэрозолем понимают физическую систему из мелких твердых или жидких частиц, взвешенных в газовой среде.

Человек в среднем вдыхает за сутки 12 000—14 000 л воздуха, причем 99,8% микробов, содержащихся в воздухе, задерживаются в дыхательных путях. Бактериальный аэрозоль, образующийся естественным путем в носоглоточном пространстве, при чиханье и кашле выбрасывается в воздух в количестве до 60 000 капель различного размера; из них около 60% относится к крупным каплям (100 мкм), 30% — к каплям

различных размеров (несколько часов и суток) находится во взвешенном состоянии.

Воздух является неблагоприятной средой для микробов. Отсутствие питательных веществ, влаги, оптимальной температуры, губительное действие солнечных лучей и высушивания не создают условий для сохранения микробов и большая часть их погибает. Однако и сравнительно короткого пребывания микробов в воздухе бывает вполне достаточно, чтобы обусловить передачу патогенных бактерий и вирусов от больных здоровыми и вызвать обширные эпидемии таких заболеваний, как грипп.

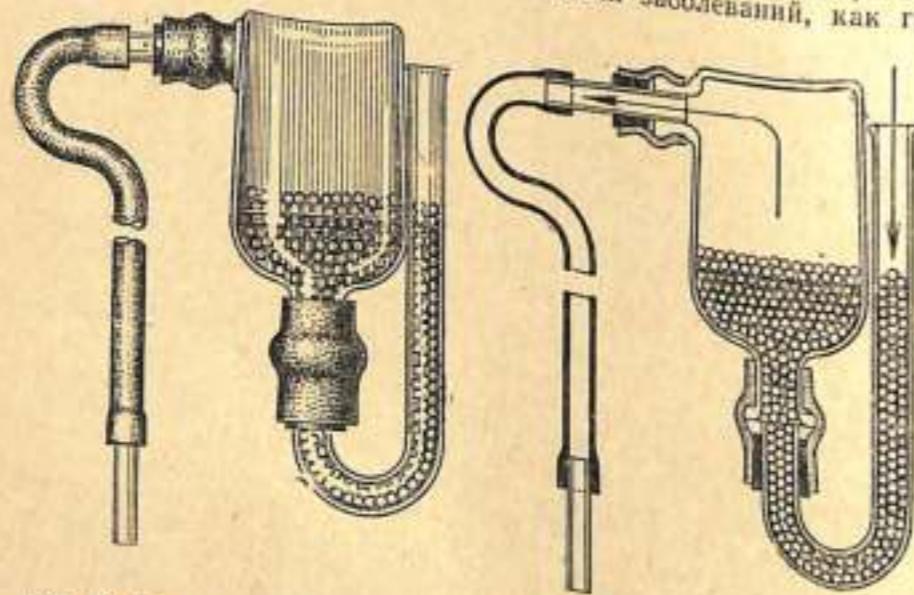


Рис. 40. Прибор Киктенко для бактериологического исследования воздуха.

средней величины (50 мкм), 10% — к мелким (5 мкм).

Наибольшее количество бактерий выделяется при чиханье, меньшее — при кашле, еще меньшее — при разговоре. Характер бактериального аэрозоля зависит от вязкости секрета, выделяемого из дыхательных путей. Жидкий секрет дробится на более мелкие капли легче, чем вязкий. Около бактериовыделителя образуется наиболее концентрированный аэрозоль, состоящий из бактериальных капель величиной от 1 до 2000 мкм. Основная масса капель имеет размер от 100 мкм. Крупные капли величиной от 100 до 2000 мкм выбрасываются на расстояние 2—3 м и более и быстро оседают. Мелкие капли бактериального аэрозоля (1—10 мкм) могут длительно (в те-

В целях профилактики используют различные методы защиты людей от заражения воздушно-пылевым путем. Для этого применяют сжигание или обеззараживание мокроты туберкулезных больных, частое проветривание помещений и уборку влажным способом, поливку улиц, устраивают стоки, поглощающие шерсть, тряпья и т. д. Воздух операционных, боксов, палат, бактериологических лабораторий обезвреживают ультрафиолетовым облучением (ртутно-кварцевыми, увиолевыми лампами и др.).

Лабораторное исследование воздуха производят с целью определения количественного и качественного состава находящейся в нем микрофлоры. Это

достигается использованием простых и сложных методов.

Для более точного исследования микробов воздуха применяют специальные аппараты (рис. 40).

## МИКРОФЛОРА ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Микрофлора человека является результатом взаимного приспособления в процессе эволюции микро- и макроорганизма. Большая часть бактерий постоянной микрофлоры человеческого тела приспособилась к жизни в определенных его частях. Кроме того, имеются микробы, которые составляют непостоянную (случайную) микрофлору.

С развитием вирусологии и совершенствованием вирусологической техники расширились наши представления о микрофлоре тела человека. Установлено, что не только открытые полости, но и ткани человеческого организма заселены многочисленными вирусами, которые выделяются во внешнюю среду с молоком, слюной, мокротой, потом, мочой, испражнениями.

**Микрофлора кожи.** На поверхности кожи обитают стафилококки, стрептококки, плесневые и дрожжевые грибы, дифтерийные, а также некоторые патогенные и условно патогенные бактерии. Питание их обеспечивается выделениями жировых и сальных желез, отмершими клетками и продуктами распада.

На коже одного человека находили от 85 000 000 до 1 212 000 000 оссебей.

При соприкосновении тела человека с почвой его одежда и кожа обсеменяются спорами различных видов микробов (клубничной столбняка, газовой анаэробной инфекции и др.).

Наиболее часто инфицируются открытые части человеческого тела, главным образом руки. На их поверхности обнаруживаются кишечные палочки, стафилококки, стрептококки, энтерококки, плесневые, дрожжевые и несовершенные грибы, споры аэробных и анаэробных бацилл. Нарушение санитарно-гигиенического режима, нормальных условий труда и быта людей нередко является причиной гнойничковых, грибковых поражений кожи и желудочно-кишечных заболеваний.

**Микробы полости рта.** В полости рта (см. рис. 117, 2) живут свыше 100 ви-

В настоящее время разрабатываются ускоренные методы обнаружения (индикации) микробов во внешней среде, позволяющие быстро определять наличие микроорганизмов в почве, воде, воздухе.

дов микробов. В ней находятся естественные обитатели (ацидофильная палочка, *Tetrapoma microdentium*, диплококки, стрептококки, микроскоки, *Entamoeba gingivalis* и др.).

Кроме того, в полости рта обнаруживаются посторонние или заносные микробы, которые поступают из внешней среды вместе с пищей, водой и воздухом.

На слизистых оболочках рта встречаются патогенные и условно патогенные микробы (стафилококки, стрептококки, пневмококки, дифтерийные коринебактерии, дифтерийные, боррелии, веретенообразные бактерии), простейшие (амебы и трихомонады).

Полость рта является благоприятной средой для многих микробов: оптимальная температура, достаточное количество питательных веществ, слабо щелочная реакция.

Наибольшее количество микробов можно обнаружить у шейки зубов, в промежутках между зубами и в десневых карманах. На миндалинах обитают стрептококки, диплококки. Много бывает микробов и в других участках полости рта, малодоступных обмыванию слюной и действию лизоцима (антибиотик, содержащийся в слюне, слезной жидкости, мокроте). Наличие кариозных зубов обуславливает увеличение микрофлоры полости рта, появление гнилостных процессов и неприятного запаха.

**Микрофлора желудочно-кишечного тракта.** При нормальном функционировании желудка микрофлора в нем почти отсутствует, так как бактерицидные свойства желудочного сока чрезвычайно резко выражены.

Желудочный сок считается надежным защитным барьером от проникновения в кишечник патогенных и условно патогенных микробов. Однако степень кислотности желудочного сока не всегда бывает постоянной; она меняется в зависимости от характера пищи и коли-

чества употребляемой человеком воды. Из рта в желудок поступают вместе с пищей молочнокислые бактерии, *Sarcina ventriculis*, сениная палочка, дрожжи и др.; в некоторых случаях возможно проникновение в желудок, а затем и в кишечник дизентерийных, брюшнотифозных, паратифозных, холерных вибрионов и других патогенных микробов.

В двенадцатиперстной кишке относительно редко обнаруживают энтерококки, грибы и некоторые другие микробы. Сравнительно мало содержится микробов и в тонком кишечнике. Чаше других можно обнаружить энтерококки.

В толстом отделе кишечника содержатся колоссальные количества микроорганизмов. Около  $\frac{1}{3}$  сухого веса фекальных масс некоторых видов животных состоит из микробов. За сутки взрослый человек выделяет вместе с экскрементами около 17 триллионов микроорганизмов.

Микрофлора кишечника с возрастом человека претерпевает существенные изменения. Кишечный тракт новорожденных в первые часы жизни стерил. В течение первых суток он заселен случайной микрофлорой из окружающей его среды, главным образом при кормлении грудным молоком. В дальнейшем в кишечнике новорожденных устанавливается специфическая бактериальная флора, состоящая из молочнокислых бактерий (бифидобактерии, ацидофильная палочка), которая удерживается в течение года. Она обладает антагонистическими свойствами в отношении многих микробов, способных вызвать кишечные расстройства у детей грудного возраста, и сохраняется в течение всего периода грудного вскармливания. Однако уже на 3—5-й день жизни в кишечнике таких детей можно обнаружить *E. coli* и энтерококки, количество которых резко возрастает с переходом на смешанное вскармливание. С прекращением кормления грудным молоком и введением в пищу обычных продуктов микрофлора кишечника детей полностью сменяется микрофлорой взрослых (*E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sporogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* и др.).

Установлено, что такой постоянный обитатель кишечника человека, как *Clostridium perfringens*, обладает свойствами вырабатывать пищеварительные

ферменты. *E. coli* и другие виды микробов кишечника продуцируют необходимые человеческому организму витамины ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_{12}$ , К). Микробы-антагонисты (ацидофильная, болгарская палочки и др.) приносят организму большую пользу — они препятствуют развитию патогенных бактерий, которые могут вместе с инфицированной пищей и водой проникнуть в кишечник.

В кишечнике человека наряду с непатогенными выявлены патогенные серотипы *E. coli*, которые обладают способностью вызывать преимущественно у детей младшего возраста тяжелые заболевания — колиты (см. стр. 215).

Анаэробные, не образующие спор бактерии, так называемые бактерии, обитают главным образом в нижнем отделе толстого кишечника человека. Они обнаружены при остром аппендиците, послеродовой инфекции, абсцессах легких, септицемиях различных этиологий, инфекционных осложнениях после операций в брюшной полости, воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и на коже.

И. И. Мечников рассматривал некоторые виды бактерий кишечника как вредные, вызывающие хронические отравления. Он предложил метод борьбы с вредной микрофлорой путем введения в кишечник молочнокислых бактерий (болгарская палочка), обладающих антагонистическими свойствами. И. И. Мечников рекомендовал пищевой режим с преобладанием овощей и фруктов, богатых сахаром, и считал целесообразным построить жизнь на принцип *ортобоза* (нормальный труд, здоровый отдых, гигиенический режим и профилактика болезней).

В кишечнике обитают в большом количестве энтеровирусы, которые длительное время находятся у здоровых людей, не вызывая заболеваний. При неблагоприятных условиях они в ассоциации с некоторыми видами бактерий обуславливают самые разнообразные патологические течения заболеваний.

Микрофлора дыхательных путей. Человек вместе с воздухом вдыхает огромное количество частиц пыли и адсорбированных на них микроорганизмов. В опытах установлено, что количество микробов во вдыхаемом воздухе в 200—

500 раз больше, чем в выдыхаемом. Большинство их задерживается в полости носа, и лишь небольшая часть микробов проникает в бронхи. Альвеолы легких и конечные ветви бронхов обычно стерильны. В верхних дыхательных путях (носоглотка, зев) содержится несколько относительно постоянных видов микробов (белые стафилококки, стрептококки, пневмококки, дифтеронды, *Gaiffkya tetragena* и др.).

При ослаблении защитных сил организма в результате охлаждения, истощения, недостаточности витаминов, травм постоянные обитатели дыхательных путей становятся способными вызывать различные заболевания (острые катары дыхательных путей, ангины, пневмонии, бронхиты и др.).

В полости носа содержится небольшое количество микробов. Слизистая оболочка носа продуцирует муцин и лизоцим, которые оказывают бактерицидное действие. Однако, несмотря на это, полость носа имеет относительно постоянную микрофлору (гемолитические микрококки, дифтеронды, негемолитические стафилококки, гемолитические стафилококки, пневмококки, сапрофитные грамотрицательные диплококки, капсульные грамотрицательные бактерии, гемоглобинофильные бактерии инфлюэнцы, протей и др.). Кроме бактериальной микрофлоры, в дыхательных путях в течение длительного периода могут сохраняться, не вызывая патологических процессов, многие вирусы, в частности аденовирусы.

Микрофлора влагалища. В первые 2 дня после рождения влагалище девочек стерильно. Иногда оно содержит небольшое количество грамположительных палочек и кокков. Со 2—5-го дня жизни закрепляется кокковая микрофлора, которая сохраняется до полового созревания, затем эта флора заменяется молочнокислыми бактериями.

В период менструального цикла содержимое влагалища становится щелочным, что благоприятствует увеличению кокковой микрофлоры. В период половой жизни микрофлора влагалища изменяется: появляется много микробов, внесенных извне.

Значительно изменяется микрофлора влагалища при гинекологических заболеваниях (эндометриты, метриты, воспаление яичников и др.) и после абортов.

Влагалищное содержимое здоровой женщины имеет относительно высокую концентрацию сахара и гликогена, которое содержит диастатического фермента и белков, рН его 4,7, при котором все другие микробы, кроме молочнокислых бактерий, не могут развиваться.

Как установлено, кислая среда влагалища зависит от наличия гликогена, который под влиянием влагалищных бактерий превращается в моно- и дисахариды, а затем и в молочную кислоту. Количество гликогена зависит от функции яичников и состояния всего организма.

Влагалищные бактерии обладают антагонистическими свойствами, поэтому нормальную микрофлору надо оберегать и не подвергать вредному воздействию лекарственных веществ (антибиотики, сульфаниламидные препараты, риванол, осарсол, марганцовокислый калий и др.), к которым молочнокислые бактерии более чувствительны, чем другая микрофлора, против которой применяются эти средства.

Микрофлора мочепускающих путей. У мужчин в передней части мочеиспускательного канала обитают белые стафилококки, дифтеронды, грамотрицательные непатогенные бактерии. На наружных частях половых органов, а также в моче у мужчин и женщин встречаются *Mycobacterium smegmatis*, микоплазмы.

Мочепускающий канал женщин обычно стерил; в ряде случаев в нем содержится небольшое количество непатогенных кокков.

К бактериям слизистых оболочек глаз относятся белый стафилококк, *Corynebacterium xerosis*, микоплазмы и др. При ослаблении организма, нарушении функции зрения, гиповитаминозах нормальные обитатели слизистых оболочек глаз могут стать относительно патогенными и вызывать различные заболевания слизистых: конъюнктивиты, блефариты и другие воспалительные процессы.

Микрофлора организма человека не является постоянной, она варьирует в своем видовом составе в зависимости от возраста, питания и состояния микроорганизма. Глубокие изменения претерпевает микрофлора тела человека при различных заболеваниях.

Изменение видового состава микрофлоры под влиянием инфекционных и соматических заболеваний, а также в результате длительного и нерационального использования антибиотиков приводит к состоянию дисбактериоза, который характеризуется нарушением усвояемости продуктов пищеварения, изменением ферментативных процессов, расщеплением готовых физиологических секретов. Территориальные сдвиги микрофлоры обуславливают ряд осложнений: кишечные диспепсии, токсикоинфекции, нагноительные процессы, катары дыхательных путей, пневмонии, кандидозы и др.

Возникает вопрос: возможна ли жизнь животных без микробов? Уже в прошлом веке было известно, что у птиц и животных арктических районов очень редко обнаруживали микроорганизмы. Известны случаи, когда в организме птиц полностью отсутствовала микрофлора. Л. Пастер пытался вывести безмикробных животных, но техника того времени не позволила решить эту задачу.

В настоящее время развивается новая отрасль биологии — гнотобиология, изучающая безмикробную жизнь

организмов. Получены безмикробные цыплята, крысы, мыши, морские свинки, поросята и другие животные.

Безмикробных животных — гнотобиотов подразделяют на несколько групп: монобиоты (полностью безмикробные животные), дибноты (животные, зараженные одним видом микробов), полибиоты (животные, имеющие в своем организме несколько видов микробов).

Гнотобиоты привлекли внимание ученых в связи с необходимостью более глубокого изучения роли нормальной микрофлоры в механизмах инфекционной патологии и иммунитета. Было установлено, что у гнотобиотов по сравнению с обычными животными увеличена слепая кишка, недоразвита лимфоидная ткань, меньше вес внутренних органов и объем крови, понижено содержание воды в тканях и антител в сыворотке крови.

Гнотобиология позволяет более точно выяснить роль нормальной микрофлоры в процессах синтеза витаминов, аминокислот, в формировании врожденного и приобретенного иммунитета. Большое значение придается гнотобиологии при изучении космоса, условий жизни человека и животных в полете.

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОБЫ

### ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

**Влияние температуры.** Низкие температуры микробы переносят сравнительно легко. Холерный вибрион не теряет жизнеспособности при температуре  $-32^{\circ}$ , некоторые виды бактерий остаются жизнеспособными при температуре жидкого воздуха ( $-190^{\circ}$ ), жидкого водорода ( $-253^{\circ}$ ). Коринсбактерии дифтерии переносят замораживание 3 месяца. Брюшнотифозные бактерии длительно сохраняются во льду. Споры бацилл выдерживают температуру  $-253^{\circ}$  в течение 3 суток. Многие микроорганизмы сохраняют жизнеспособность при низких температурах. Особенно устойчивы к низким температурам вирусы. Так, например, вирус японского энцефалита в 10% азвеси мозга не снижает своей патогенности при  $-70^{\circ}$  в продолжение года, возбудители гриппа и тра-

хомы — при  $-70^{\circ}$  до 6 месяцев, вирус Коксаки — при  $-40^{\circ}$  более  $1\frac{1}{2}$  лет.

Низкие температуры приостанавливают гнилостные и бродильные процессы. На этом принципе построено использование в санитарно-гигиенической практике ледников, погребов и холодильных установок для сохранения пищевых продуктов.

Только отдельные патогенные виды являются весьма чувствительными к низким температурам (менингококк, гонококк и др.). При продолжительном действии охлаждения термолабильные микроорганизмы довольно быстро погибают. Это обстоятельство учитывают в лабораторной диагностике: материалы, исследуемые на менингит или гонорею, доставляют в лабораторию, защищенными от охлаждения.

При низких температурах происходит замедление процессов обмена веществ, отмирание бактерий вследствие старения и голодания их, разрушение клеток под влиянием образования кристаллов при замерзании.

Губительное действие на микробов оказывает влияние чередующихся высоких и низких температур.

Большинство аспорогенных бактерий погибает при температуре  $58-60^{\circ}$  через 30—60 минут. Споры бацилл и кластридий более устойчивы, чем вегетативные формы. Они выдерживают кипячение от нескольких минут до 3 часов, но погибают от действия сухого жира при температуре  $160-170^{\circ}$  в течение 1— $1\frac{1}{2}$  часов; нагревание при  $120,6^{\circ}$  под давлением пара в 2 атм. убивает их за 20—30 минут.

Индивидуальные и видовые колебания устойчивости микробов к высокой температуре могут иметь различную границу и довольно большие диапазоны.

В основе бактерицидного действия высоких температур лежит угнетение активности каталазы, оксидаз, дегидраз, денатурация белков и нарушение осмотического барьера. Высокие температуры довольно быстро обуславливают разрушение вирусов. Возбудители инфекционного гепатита, полиомиелита и др. длительно сохраняются в воде, испражнениях больных или носителей, устойчивы к нагреванию при температуре  $60^{\circ}$  и малым концентрациям хлора в воде.

**Действие высушивания.** Микроорганизмы обладают различной устойчивостью к высушиванию, к которому чувствительны гонококки, менингококки, трепонемы, лептоспиры, гемоглобифильные бактерии, фаги. Холерный вибрион не погибает под влиянием высушивания 2 дня, дизентерийная бактерия — 7, чумная — 8, дифтерийная — 30, брюшнотифозная — 70, стафилококки и туберкулезные микобактерии — 90 дней.

Высохшая мокрота больных туберкулезом остается заразной 10 месяцев, споры бацилл сибирской язвы сохраняются до 10 лет, плесневых грибов — 20 лет.

Высушивание сопровождается обезвоживанием цитоплазмы и денатурацией белков бактерий.

Одним из методов консервирования пищевых продуктов является сублимация — обезвоживание при низкой температуре и высоком вакууме, которое сопровождается испарением воды и быстрым охлаждением и замораживанием. Образовавшийся в продукте лед легко возгоняется, минуя жидкую фазу. Продолжительность сохранения пищевых продуктов после такой обработки — более двух лет. Сублимационная сушка обеспечивает сохранение всех сахаров, витаминов, ферментов и других компонентов. Высушивание в вакууме при низкой температуре не убивает бактерий, риккетсий и вирусов.

Этот метод сохранения культур используется в производстве стабильных и с длительным сроком хранения живых вакцин против туберкулеза, чумы, туляремии, бруцеллеза, оспы, гриппа и других болезней.

Быстрое замораживание взвесей бактерий и вирусов при очень низкой температуре создает условия, при которых не происходит образования кристаллов и разрушения ими микроорганизмов.

**Действие света.** Одни бактерии (пурпурные) переносят действие света сравнительно легко, на других солнечный свет оказывает вредное влияние. Наиболее бактерицидными являются прямые солнечные лучи.

Различные виды излучения оказывают бактерицидное или стерилизующее действие. К ним относятся ультрафиолетовые лучи (электромагнитные лучи с длиной волны 200—300 мкм), рентгеновые лучи (электромагнитное излучение с длиной волны 0,005—2 мкм), гамма-лучи (коротковолновые рентгеновые лучи), бета-частицы или катодные лучи (высокоскоростные электроны), альфа-частицы (высокоскоростные ядра гелия) и нейтроны.

Опыты использования коротковолновых лучей для дезинфекции палат, различного материала и консервирования продуктов, приготовления вакцин, обработки помещения операционных, родильных палат и т. д. показали, что они обладают высокой бактерицидной силой действия. Очень быстро инактивируются вирусы под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 260—300 мкм. Эти волны поглощаются нуклеиновой кислотой вирусов. Более



длинные волны оказываются слабыми и не обезвреживают вирусов.

Вирусы по сравнению с бактериями менее устойчивы к лучам Рентгена, гамма-лучам. Бета-лучи обладают более выраженной вирулицидностью. Альфа-, бета- и гамма-лучи в небольших дозах благоприятствуют размножению, а в больших — губительным образом действуют на микробов. Вирусы, патогенные для животных, инактивируются от действия 44 000—280 000 р. Тionoвые бактерии, обитающие в залежах урановых руд, обладают устойчивостью к радиоактивным излучениям. Бактерий находили в воде атомных реакторов при концентрации ионизирующей радиации 2—3 млн. рад.

Ионизирующая радиация может быть использована в практике стерилизации пищевых продуктов. Этот метод холодной стерилизации имеет ряд преимуществ: он не изменяет качества продукта вследствие денатурации составных его частей (белки, полисахариды, витамины), которая происходит при тепловой стерилизации. Лучевая стерилизация может войти в практику обработки биологических препаратов (вакцины, сыворотки, фаги и др.).

Представляет интерес феномен фотореактивации, описанный в 1948 г. А. Кельнером. Бактерии, предварительно подвергнутые облучению видимым светом, становятся более устойчивыми к действию ультрафиолетовых лучей. Если же после сильной обработки ультрафиолетовыми лучами взвесь кишечной палочки облучить ви-

димым светом, отмечается значительный рост бактерий при посеве на питательные среды (о механизме этого феномена см. стр. 96).

Влияние высоких давлений и механических сотрясений на микробов. Атмосферное давление бактерии переносят легко, они не изменяются заметно от давления в 100—900 атм. на глубине морей и океанов 1000—10 000 м. Дрожжи сохраняют свою жизнеспособность при давлении 500 атмосфер. Некоторые бактерии, дрожжи, плесени выдерживают давление 3000, фитопатогенные вирусы — 5000 атмосфер.

Бактерицидными свойствами обладает ультразвук (волны с частотой около 20 000 гц колебаний в секунду), который в настоящее время используют для стерилизации пищевых продуктов, изготовления вакцин и дезинфекции предметов.

Механизм бактерицидного действия ультразвука заключается в том, что в цитоплазме бактерий, находящихся в водной среде, образуется кавитационная полость, которая заполняется парами жидкости; в пузырьке возникает давление до 10 000 атм., что приводит к дезинтеграции цитоплазматических структур. Возможно, что в образующихся кавитационных полостях озвученной водной среды возникают высокорезактивные гидроксильные радикалы.

Определенное значение в обезвреживании воздуха придается аэроионизации. Более губительное влияние оказывают на микробов отрицательно заряженные ионы.

## ДЕЯСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В зависимости от физико-химического состава среды, концентрации, продолжительности контакта, температуры химические вещества оказывают на микробов различное влияние. В малых дозах они действуют как раздражители, а в бактерицидных концентрациях парализуют дегидративную активность бактерий.

Бактерицидные химические вещества по их действию на бактерий можно подразделить на поверхностно-активные вещества, красители, фенолы и их производные, соли тяжелых металлов, окислители и группу формальдегида.

**Поверхностно-активные вещества** изменяют энергетическое соотношение. Бактериальные клетки теряют отрицательный и приобретают положительный заряд, что обуславливает нарушение нормальной функции цитоплазматической мембраны.

К бактерицидным веществам с поверхностно-активным действием относятся детергенты, жирные кислоты и мыла, которые вызывают повреждение только клеточной стенки и не проникают в клетку.

Фенол, крезол и их производные первоначально повреждают клеточную

стенку, а затем и белки клетки. Некоторые вещества этой группы подавляют функцию кофермента (дифосфспириндин нуклеотида), участвующего в дегидрировании глюкозы и молочной кислоты.

Красители обладают свойством задерживать рост бактерий. В основе их действия лежит выраженное сродство с фосфорнокислыми группами нуклеопротеидов. К красителям с бактерицидными свойствами относят бриллиантовый зеленый (бриллиантгрюн), риванол, триафлавин, акрифлавин и др.

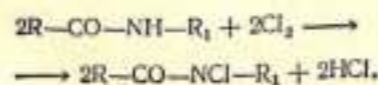
Соли тяжелых металлов (свинец, медь, цинк, серебро, ртуть) вызывают коагуляцию белков клетки. При взаимодействии соли тяжелого металла с белком образуется альбуминат металла и свободная кислота:



Ряд металлов (серебро, медь, цинк, олово, свинец и др.) обладает олигодинамическим действием (бактерицидной способностью). Так, например, посуда из серебра, посеребренные предметы, посеребренный песок при контакте их с водой сообщают ей бактерицидные свойства по отношению ко многим видам бактерий. Механизм олигодинамического действия заключается в том, что положительно заряженные ионы металлов адсорбируются отрицательно заряженной поверхностью бактерий и изменяют проницаемость их цитоплазматической мембраны. Возможно, что при этом происходит нарушение питания и размножение бактерий. Вирусы также очень чувствительны к солям тяжелых металлов, под влиянием которых они необратимо инактивируются.

Окислители действуют на сульфгидрильные группы активных белков, более сильные окислители оказывают вредное влияние и на другие группы (фенольные, тиоэтиловые, индолные и аминные).

Реакция протекает так:



К окислителям относятся хлор, поражающий дегидразы, гидролазы, амилазы, протеазы бактерий, широко используемые в обезвреживании воды, хлорная известь и хлорамин, употребляемые в целях дезинфекции. В медицине с успехом применяют в качестве противомикробного средства йод в виде йодной настойки, который не только окисляет активные группы белков цитоплазмы бактерий, но и вызывает их денатурацию. Окисляющими свойствами обладают марганцовокислый калий, перекись водорода и другие вещества.

Многие виды вирусов устойчивы к действию эфира, хлороформа, этилового и метилового спиртов, эфирных масел. Почти все вирусы хорошо и длительно сохраняются в присутствии цельного или 50% раствора глицерина в жидкостях Рингера, Тирода. Вирусы разрушаются под влиянием едкого натра, едкого кали, хлорамина, хлорной извести, хлора, а также других окислителей.

Формальдегид употребляют в виде 40% раствора — так называемый формалин. Его противомикробное действие, как полагают, объясняется тем, что он присоединяется к аминогруппам белков и вызывает их денатурацию. Формальдегид убивает как вегетативные формы, так и споры. Его применяют для обезвреживания дифтерийного и столбнячного токсинов, благодаря чему они превращаются в анатоксины (см. стр. 162). Инактивированные формалином некоторые вирусы (фаги, вирус мозаичной болезни табака) могут иногда восстанавливать свою инфекционность.

В Советском Союзе созданы ткани, обладающие антимикробным и противогрибковым действием, в которых молекулы антибактериального вещества (летилан) соединены с молекулами матриала. Бактерицидные свойства тканей сохраняются длительный период и после многократных стирок. Такие ткани могут быть использованы с целью изготовления одежды для больных, медицинского персонала, аптекарей, работников, имеющих дело с пищевыми продуктами, а также фильтров для стерилизации воды и воздуха.

## ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Микроорганизмы в природных условиях входят составной частью в биоценоз (совокупность растений и животных, населяющих участок среды обитания с более или менее однородными условиями жизни).

Микробы находятся в природе в ассоциациях, между которыми происходит постоянная борьба за существование. Определенные виды, приспособившиеся к данной среде, обладают более выраженными антагонистическими свойствами по отношению к другим видам, попадающим в новую среду обитания. Так, например, молочнокислые бактерии обладают антагонистическими свойствами в отношении возбудителей дизентерии, чумы и др. Синегнойная бактерия подавляет рост дизентерийных, брюшнотифозных микробов, бацилл, сибирской язвы, холерного вибриона, возбудителей чумы, сапа, стафилококков, менингококков и др. Особенно мощными антагонистическими свойствами обладают нормальные обитатели человеческого тела: кишечная палочка, энтерококки, молочнокислые бактерии, микрофлора кожи, носоглотки и др.

В течение многих лет шел спор о том, возможен ли внутривидовой антагонизм среди микробов. В настоящее время многими исследователями установлены антагонистические взаимоотношения между вирулентными и неvirulentными штаммами одного и того же вида. Такими свойствами обладают некоторые штаммы кишечной палочки, пневмококки, брюшнотифозные, дизентерийные бактерии, стафилококки и др.

В определенных условиях существования микробов антагонистические отношения возникают в результате недостатка питательных веществ, и тогда одни микробы вынуждены питаться за счет других.

Антагонистические взаимоотношения установлены и среди вирусов, когда один вирус предохраняет организм от внедрения в него другого вируса. В вирусологии это явление получило название интерференции вирусов (см. стр. 139).

Между различными группами микробов существует несколько типов взаимоотношений: симбиоз, метабиоз, сателлитизм, синергизм, антагонизм.

**Симбиоз** — это сожительство организмов разных видов, обычно приносящее им взаимную пользу; они совместно развиваются лучше, чем каждый из них в отдельности. Иногда приспособленность организмов друг к другу становится очень глубокой, и тогда они утрачивают способность существовать порознь (сожительство гриба и синезеленой водоросли, азотфиксирующих микробов и целлюлозоразрушающих бактерий, симбиоз клубеньковых бактерий с бобовыми растениями, различных грибов с корнями растений, дрожжеподобных грибов и лямблий).

**Метабиоз** — такой вид взаимоотношений, когда один организм продолжает процесс, вызванный другим, освобождая его от продуктов жизнедеятельности и создавая тем самым условия для его дальнейшего развития (нитрификация и аммонифицирующие бактерии).

**При сателлитизме** один из сожителей, называемый благоприятствующим микробом, стимулирует рост другого сожителя (некоторые дрожжи и сарцины, продуцирующие аминокислоты, витамины и другие вещества, способствуют росту более требовательных к питательным средам микробов).

**Синергизм** характеризуется усилением физиологических функций у членом микробной ассоциации (дрожжи и молочнокислые бактерии, фузобактерии).

**Одной из форм симбиоза** является **вирулентизм** — совместное существование некоторых бактерий, дрожжей и простейших с вирусами (лизогенные бактерии длительно сохраняют внутри своего тела соответствующие фаги).

**При антагонистических взаимоотношениях** происходит борьба за кислород, пищевые вещества и место обитания. О механизме антагонистических взаимоотношений см. в разделе «Антибиотики» (стр. 166).

Биологические препараты нашли широкое применение в лечении многих инфекционных болезней продуктами жизнедеятельности бактерий, грибов, растений, животных тканей, получившими название **антибиотиков**. К таким эффективным лечебным средствам относятся пенициллин, стрепто-

мицин, хлортетрациклин, хлоромикетин, тетрациклин и др.

В обезвреживании внешней среды от патогенных микроорганизмов вследствие антагонизма большую роль играют фаги, широко распространенные в почве и воде, и фитонциды — летучие вещества многих растений.

Влияние внешней среды учитывают в практической деятельности врачи в борьбе с вредными микроорганизмами (стерилизация, пастеризация, дезинфекция), переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний (дезинсекция) и грызунами — резервуарами патогенных микроорганизмов (дератизация).

**Стерилизацию** инструментов, игл, шприцев и др. производят кипячением; обработку перевязочного материала, посуды, растворов поваренной соли — в автоклаве.

**Пастеризация** широко используется для обезвреживания молока путем прогревания его при температуре 63° в течение 30 минут с последующим охлаждением. С целью предотвращения развития вредных микробов, окисляющих вино, пиво, фруктовые соки, также применяют пастеризацию, которая не разрушает витаминов и не лишает напитки вкусовых качеств.

Большое значение в практической медицине имеет антисептика. Народы Африки в древнейшее времена знали методы лечения ран с помощью укусов муравьев, которые стягивали края ран так, как если бы они были сшиты современными приемами хирургов, а роль антисептических средств выполняли солнечные лучи. В 1865 г. Н. И. Пирогов указывал на необходимость уничтожения «источника госпитальной инфекции» и испытал для борьбы с нагноением ран хлорную воду, азотнокислое серебро, йод и другие антисептические вещества. В 1867 г. Д. Листер в качестве антисептического средства широко применял фенол.

## ФАГИ

Фаги представляют собой вирусы, проходящие через мелкопористые фильтры и развивающиеся за счет размножающихся бактерий (Н. Ф. Гамалея, 1898; Ф. Туорт, 1915; Ф. д'Эрдель,

Учение об антисептике сыграло большую роль в развитии хирургии. Практическое приложение микробиологической науки в хирургии привело к уменьшению числа послеоперационных осложнений, гангренозных процессов и в значительной степени обусловило снижение смертности в хирургических отделениях.

Антисептика получила дальнейшее развитие после того, как Э. Бергман в 1897 г. и др. ввели в практику хирургии асептику, представляющую собой целую систему мероприятий, направленных на предотвращение попадания микробов в раны. Асептика достигается стерилизацией хирургических инструментов и материалов, обработкой рук хирурга перед операцией, поверхности кожи в операционном поле, воздуха и предметов операционной.

В клинической практике для защиты от проникновения микроорганизмов используют пленочные и пластмассовые изоляторы. Хирургические мягкие пленочные изоляторы, прикрепленные к операционному полю, полностью предотвращают попадание в хирургическую рану бактерий из окружающей среды, в частности из верхних дыхательных путей персонала операционной. Мягкие изоляторы для больных с подавленной иммунологической реактивностью защищают от попадания в их организм микробов внешней среды. Жесткие пластмассовые каркасы (изоляторы) под положительным давлением применяют для содержания особо заразных больных.

Широкое использование асептики позволило обеспечить максимальное сохранение здоровья и жизни многих миллионов людей. Современные методы асептики в значительной степени усовершенствованы, благодаря чему почти все операции сопровождаются первичным заживлением ран без их нагноения, а число случаев заражений крови (послеоперационная септицемия) сведено к нулю.

1917), актиномицетов, синезеленых водорослей.

Явление бактериофагии (взаимодействие фага с бактериями) легко наблюдается как в жидких, так и на плотных

питательных средах. Если на чашки с питательной средой, засеянной культурой, нанести несколько капель соответствующего фага высокой концентрации, то на следующий день на месте внесения фага роста не будет (рис. 41). При добавлении к культуре меньшей концентрации фага образуются свобод-



Рис. 41. Лизирующее действие фага на плотной среде.

ные от роста бактерий участки (колонии фага), которые возникли в результате разрушения бактерий только в тех местах, куда попали корпускулы фага (рис. 42). Исследования Ф. д'Эрелли о фаге положили начало более подробному изучению нового раздела в микробиологии.

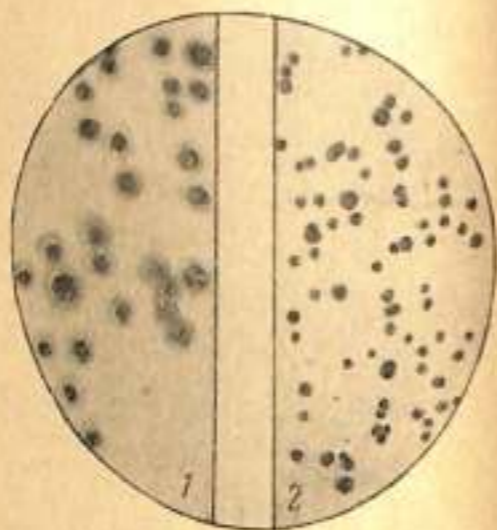


Рис. 42. Колонии фага *E. coli*.  
1 — крупные; 2 — мелкие.

### ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФАГОВ

**Морфология.** Фаги имеют головастикообразное или сперматозоидное строение. Головка фага состоит из оболочки и нуклеиновой кислоты. Размеры головки фага в пределах 47—104 мкм, хвостовой части — 10—225 мкм, фаги кишечной палочки имеют размеры головки и хвоста соответственно 65—95 и 25—100 мкм. Фаги синезеленых водорослей (цианофаги) не имеют хвостов.

При изучении ультратонких срезов корпускул фага было установлено, что головка их состоит из двойной оболочки: наружной стенки и тонкой внутренней фагоплазматической мембраны, в которой заключена нуклеиновая кислота (рис. 43).

**Химический состав.** Содержимое головки фага представляет



Рис. 43. Строение фага T2.  
1 — головка; 2 — сократившийся футляр отростков; 3 — стержень и нити фага.

собой ДНК, имеющую спиралеобразное строение и характеризующуюся высокой полимерностью. Найдены РНК-фаги, поражающие мужские особи *E. coli*. ДНК фага отличается своим нуклеотидным составом от ДНК бактерий. С помощью осмотического шока (внезапное уменьшение концентрации соли) ДНК освобождается из фаговых частиц и образуются тени фагов. Молекулярный вес ДНК фага кишечной палочки T2 равен 25 000 000.

Фаг кишечной палочки содержит белок, находящийся в оболочке фаговой корпускулы, и небольшое количество липидов. Количество белка находится в пределах 50—60%, ДНК — 40—50%, липидов (в виде нейтральных жиров) — 1,7—2,6%. В фагах других бактерий эти соотношения иные.

**Резистентность.** Фаги выдерживают высокое давление (до

6000 атм.), устойчивы к действию лучистой энергии. В запаянных ампулах фаги не теряют своих биологических свойств в течение 5—6 и даже 12—13 лет, сравнительно длительно сохраняются в глицерине. Несмотря на относительно повышенную резистентность, фаги быстро погибают от кипячения, действия кислот, ультрафиолетовых лучей, химических дезинфицирующих веществ. По своей устойчивости фаги занимают промежуточное положение между вегетативными формами бактерий и спорами.

Некоторые вещества (тимол, хлороформ) и ферментные яды (цианид, флорид, динитрофенол) не оказывают влияния на фаги, но вызывают гибель бактерий или задержку их роста. Эти препараты используют для сохранения фагов в культурах и уничтожения бактерий, актиномицетов и грибов.

### СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ФАГОВ

Фаги обладают ясно выраженной специфичностью. Брюшнотифозный фаг развивается за счет брюшнотифозных бактерий, дизентерийный — за счет дизентерийных и т. д. На другие виды бактерий данный фаг в большинстве своем не оказывает действия. Типы T1, T3 и T7 фагов кишечной палочки на плот-

ной питательной среде образуют крупные колонии, типы T2, T4 и T6 — мелкие. Фаги обладают большой адаптационной способностью, один вид фага можно адаптировать к действию на другие виды бактерий путем постепенного и последовательного пассирования.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ФАГОВ

Исходя из общепринятого представления о природе фагов как живых существ, естественно возникает необходимость введения в практику таксономии и систематики. Однако до настоящего времени эта задача не решена. Предложено много различных принципов классификации фагов с учетом размера и морфологии, химического состава,

способности вступать в реакцию нейтрализации с противофаговыми сыворотками, специфического действия на различные виды и типы бактерий и других признаков. Однако все эти признаки не являются стойкими и надежными критериями для разработки классификации фагов по принципу бинарной номенклатуры Линнея.

### МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАГА И БАКТЕРИИ

Феномен бактериофагии зависит от возраста культуры, концентрации бактерий, активности фага, фагорезистентности бактерий, состава питательной среды, температуры и многих других факторов.

Адсорбция фага на поверхности клеток бактерий происходит в результате взаимодействия аминокрупп белков, локализованных в перифериче-

ской части хвоста фага, и отрицательно заряженных карбоксильных групп на поверхности бактериальных клеток.

Различают обратимые и необратимые фазы адсорбции. Обратимая фаза характеризуется тем, что фиксированные частицы фага можно отделить от клетки путем энергичного помешивания или резкого уменьшения концентрации ионов. Освободившиеся при

этом частицы фага сохраняют свою жизнеспособность.

Фаза адсорбции зависит от состава и вязкости среды, температуры. В дистиллированной воде адсорбция фага не происходит, наличие двухвалентных катионов ( $Ca^{++}$  и  $Mg^{++}$ ) стимулирует процесс адсорбции. К стимуляторам

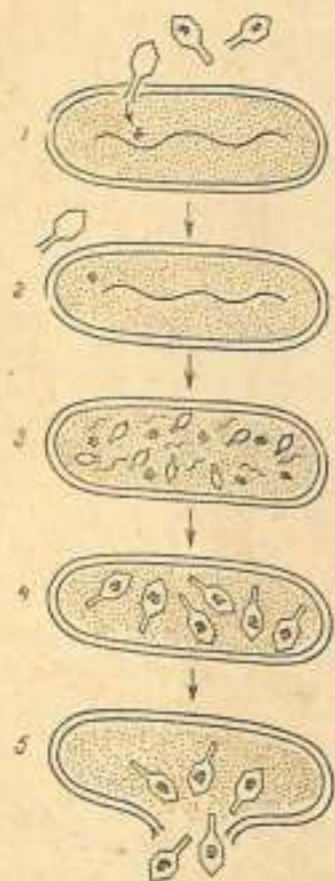


Рис. 44. Схема основных этапов взаимодействия фага с бактериальной клеткой.

1 — внедрение нуклеоидной кислоты фага в бактерию; 2 — хромосома бактерий; 3 — молодые размножающиеся фаги; 4 — зрелые фаги; 5 — выделение фагов.

адсорбции относятся триптофан, изолейцин. Цитраты, индол и другие вещества задерживают процесс адсорбции фага. За первой фазой наступает вторая, необратимая фаза адсорбции, когда фаг не отделяется от тела бактерии. Фаг адсорбируется своим хвостовым концом. Благодаря наличию фермента типа лизоцима ДНК фага проникает в тело бактерий через отверстие, образуемое в стенке клетки. ДНК фага переливается в бактериальную клетку,

а оболочка остается снаружи в виде «чехла».

После проникновения ДНК фага в микробной клетке происходит образование «ранних» ферментов, обеспечивающих синтез необходимых субстратов для фаговой ДНК. «Ранние» ферменты контролируются и индуцируются соответствующим генетическим аппаратом фага, обычно же они находятся в скрытом состоянии. В клетке появляется информационная РНК, которая формируется из субстратов клетки, но является комплементарной фаговой



Рис. 45. Клетка бактерий, разрушенная фагом. Размножающиеся фаги.

ДНК. Синтез фаговой цепочки ДНК осуществляется с помощью клеточной ДНК-полимеразы. Образование «ранних» ферментов сменяется синтезом белков вируса, которые собираются на рибосомах и полисомах бактерий, затем происходит спонтанная сборка фаговых частиц, клетка разрушается и фаги выделяются во внешнюю среду (рис. 44, 45).

Весь цикл развития фага завершается в течение 30—90 минут. Описанный механизм взаимодействия фага с микробной клеткой называется лизисом бактерий и лизисом оболочки, освобождение фага и растворение бактерий. Лизис бакте-

рий и лизис не сопровождается образованием новых фагов; он заключается в том, что под влиянием литических ферментов типа лизоцима большого ко-

Вирulentные фаги обуславливают формирование новых фагов и лизис бактериальной клетки.

В бактериях (рис. 46), зараженных

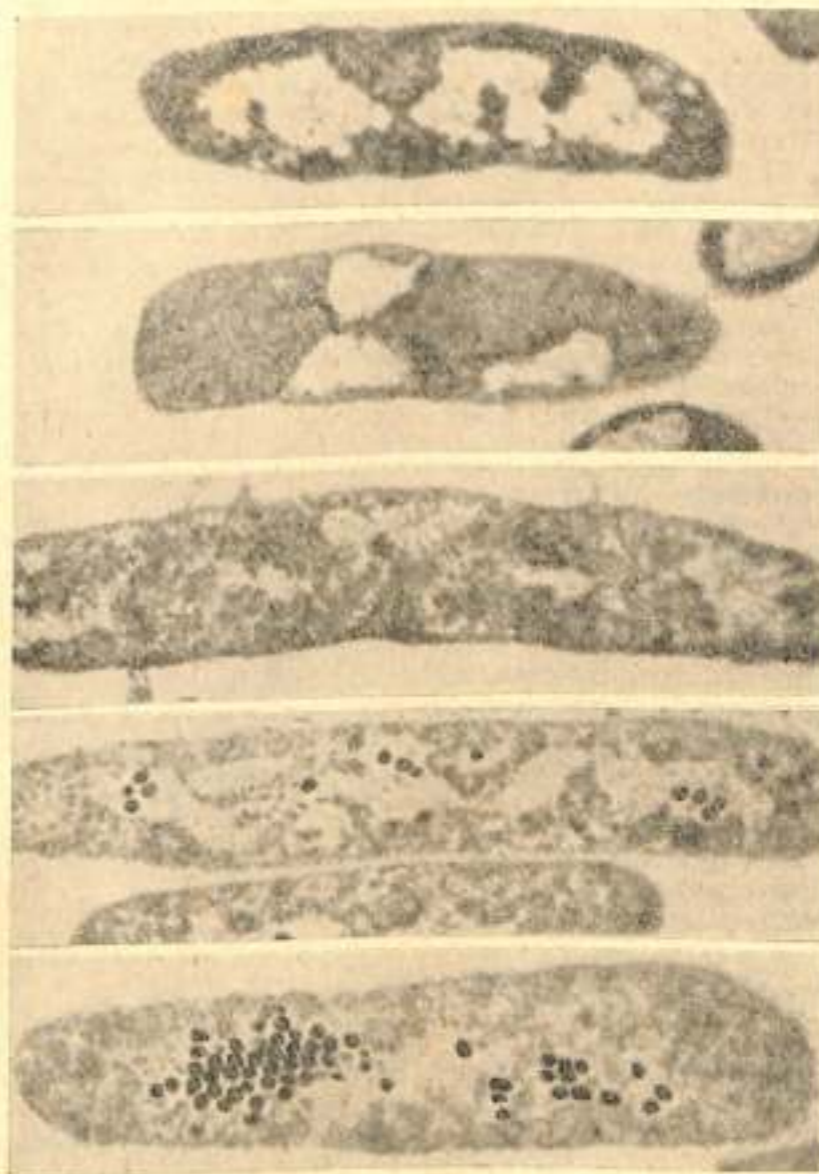


Рис. 46. Электронные микрофотографии ультратонких срезов *E. coli*, показывающие отдельные стадии размножения фагов.

личества (свыше 100) адсорбировавшихся фагов в разных местах клетки происходит растворение оболочки бактерий и лизис их.

По характеру взаимодействия с бактериальной клеткой существуют фаги вирулентные и умеренные.

фагом, в течение 1 минуты формируется 7—8 частиц фага.

При заражении чувствительных штаммов бактерий умеренными фагами одна часть клеток лизируется с образованием вегетативного фага, другая часть клеток выживает и становится

ся лизогенной. В лизогенных бактериях умеренный фаг превращается в профаг, который не обладает способностью вызывать лизис бактерий. Лизогенные бактерии, возникшие в результате лизогенизации, становятся носителями фага на длительное время, приобретают иммунитет к этому типу фага. Отношение количества лизогенных клеток, возникших при инфицировании культуры умеренным фагом, к общему числу инфицированных клеток называют частотой лизогенизации, которая зависит от условий инфекции, генетической структуры фага.

Низкие температуры благоприятствуют лизогенизации, высокие — тормозят ее.

Профаг не обладает инфекционными свойствами. Предполагают, что состояние лизогении возникает в результате объединения наследственных детерминант фага и бактерии. Эта связь является прочной и нарушается при воздействии на лизогенную бактерию ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации и химических мутагенов. Под влиянием указанных факторов, получивших название индукторов, профаг переходит в вегетативный фаг, а бактерии утрачивают состояние лизогенности.

Переход бактерий в состояние лизогенности сопровождается изменением их морфологических, культуральных, ферментативных и биологических свойств. Так, например, нетоксигенные штаммы коринебактерий дифтерии в результате лизогенизации в ряде случаев превращаются в токсигенные. Предполагают, что в механизме лизогенизации принимают участие как профаг, так и некоторые системы бактериальной клетки. Изменчивость, образующаяся под влиянием профага, получила название фаговой конверсии.

Наряду с образованием новых вариантов микробов, обладающих повышенной адаптационной способностью, фаг играет большую роль в эволюции микробов; новые формы в свою очередь являются источниками образования измененных вариантов. Этот процесс совершается в природе непрерывно.

В настоящее время фаг широко используется как модель для изучения вопросов генетики, с помощью которой можно точнее дифференцировать процессы изменчивости и наследственности. Фаг в организме человека изменяет патогенные свойства микроорганизмов, снижает их вирулентность и токсигенность, способствуя полному освобождению макроорганизма от возбудителей.

## ПРИРОДА ФАГА

Размножаемость и приспособляемость фага, корпускулярность и другие свойства, присущие живым существам, дают право отнести фаг к вирусам. Вирус-

ная теория (см. стр. 37) происхождения фага является наиболее обоснованной.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ ФАГОВ В ПРИРОДЕ

Фаги широко распространены в природе. Их обнаружили в организме животных, их выделениях, воде, сточных водах, музейных культурах. Специфические фаги были найдены в кишечнике животных, птиц, человека, а также в раковых опухолях растений, клубеньках бобовых. Фаг был выделен из молока, овощей и фруктов.

Вода рек, морей и сточные воды довольно часто содержат в изобилии фаги по отношению к различным микробам, в том числе и патогенным (холерный вибрион, сальмонеллы брюшного тифа, паратифов, бактерии дизентерии).

Источником фагов против патогенных микробов могут быть больные люди и животные, носители и реконвалесценты. У больных людей фаг обнаружен не только в содержимом кишечника, но и в моче, крови, мокроте, слюне, гное, носовом секрете и т. д. Особенно легко можно выделить фаг в период выздоровления.

Обнаружение различных фагов против патогенных микробов во внешней среде (вода, почва) указывает на наличие в данной местности больных людей и животных, выделяющих соответствующие возбудители или фаги, и может

быть использовано для дополнительной характеристики санитарно-эпидемиологического состояния водоносчиков и почвы.

Выделение фага из исследуемых материалов производят по особой методи-

ке прямым путем и методом накопления. В. Д. Тимаков и Д. М. Гольдфарб разработали методику ускоренного обнаружения бактерий во внешней среде с помощью реакции нарастания титра специфического фага (РНФ).

## ПОЛУЧЕНИЕ ФАГА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО АКТИВНОСТИ

Фаг получают путем добавления в котлы с бульонными культурами специального производственного фага, выдерживают смесь при температуре 37°

одни сутки, затем фильтруют. Фильтрат проверяют на чистоту, стерильность, безвредность и активность (сила действия).

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАГА В МЕДИЦИНЕ

Исходя из полученных данных о механизмах действия фагов, их применяли с профилактической и лечебной целью при дизентерии, брюшном тифе и паратифах, холере, чуме, анаэробных, стафилококковых, стрептококковых и других заболеваниях.

Фагопрофилактика и фаготерапия осуществляются в комплексе с другими методами. Дизентерийный поливалентный фаг используют с профилактической и лечебной целью.

Брюшнотифозный фаг готовят против O- и VI-штаммов брюшнотифозных бактерий, применяют по эпидемическим показаниям с профилактической целью. Фаг против 5 основных серологических групп сальмонелл применяется для лечения и санации носителей из реконвалесцентов. Анаэробные фаги вводят для терапии газовой анаэробной инфекции. Дифаг (стафилококковый и стрептококковый) назначают для предупреждения и лечения гнойных ран. В практике использования фагов учитывают степень фагочувствительности возбудителей инфекционных болезней.

С помощью специальных фагов определяют виды и типы выделенных бактерий тифозно-дизентерийной группы, стафилококков, возбудителей чумы, холеры и др.

Лизогенные культуры используют в качестве детекторов радиации, под влиянием которой умеренный фаг переходит в вегетативную форму с последующим лизисом бактерий и выделением зрелых фагов.

Фаги приносят нередко большой вред в деле производства антибиотиков, молочнокислых продуктов вследствие подавления ими полезных микроорганизмов.

В настоящее время в связи с введением в практику антибиотиков фаготерапию инфекционных болезней применяют ограниченно, а фагопрофилактику производят по эпидемическим показаниям только в отношении небольшого числа инфекционных заболеваний (дизентерия, брюшной тиф), эффективность их невысокая и в значительной степени уступает сульфаниламидам и антибиотикам.

## ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

История учения об изменчивости организмов является историей борьбы двух мировоззрений в биологии — материалистического и идеалистического. Сущность этой борьбы заключается в том, что одно направление отстаивало идею постоянства видов, созданных творцом (Аристотель, К. Линней и др.), сторонники иного взгляда развивали эво-

люционный учение (Демокрит, Ж. Ламарк, Ч. Дарвин и др.).

И в микробиологии одни исследователи (Ф. Кох, Р. Кох и др.) придерживались позиции м о н о м о р ф и з м а, согласно которой микробы обладают постоянством видов; другие развивали концепцию, получающую название п л е о м о р ф и з м а, утверждавшую

широкий диапазон изменчивости и видообразования (И. И. Мечников, Л. Пастер, Л. С. Ценковский, М. Бейеринк и др.).

Генетика микроорганизмов составляет основу молекулярной биологии. Наибольшая часть проблем молекулярной генетики изучается на микроорганизмах. Молекулярная биология обязана своими достижениями успехам генетики бактерий и вирусов. Все открытия в области генетики микробов были весьма эффективно использованы молекулярной биологией.

Бактерии и вирусы стали главными объектами изучения структуры и функ-

ции генов. Микроорганизмы оказались более эффективными лишь потому, что сравнительно просто организованы, довольно быстро размножаются, являются гаплоидными, содержат небольшое число генов, у них легко можно воспроизводить индуцированные мутации и производить изучение рекомбинаций (перенос генетического материала из одной особи в другую), тонкой структуры гена, роли внехромосомных факторов наследственности и ряд других вопросов.

Генетика микроорганизмов оказала огромное влияние на развитие общей генетики.

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОСНОВНЫХ ПРИЗНАКОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

#### ИЗМЕНЕНИЕ MORFOLOGИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

Под влиянием экзогенных и эндогенных факторов некоторые особи принимают форму больших шаров, утолщенных нитей, колбовидных образований,

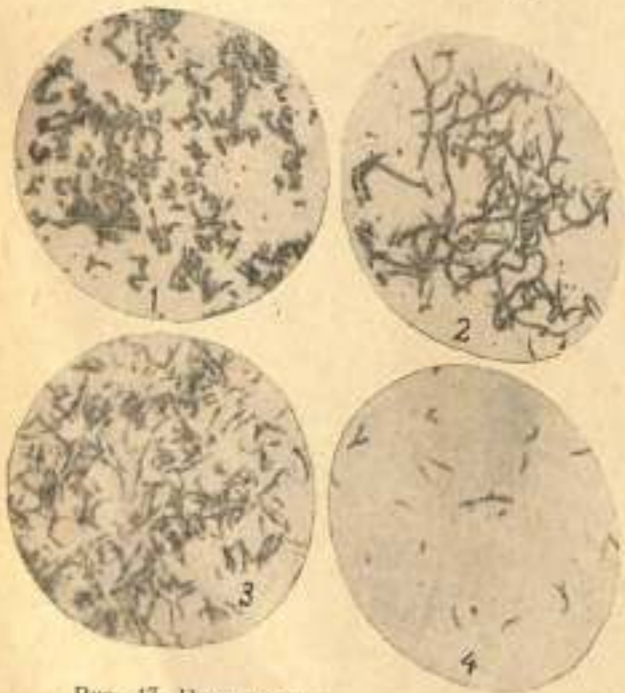


Рис. 47. Изменчивость морфологии бактерий. 1 — образование удлиненных форм кокков; 2 — нитевидные формы *E. coli*; 3 — нитевидные формы микобактерий туберкулеза; 4 — ветвление у микобактерий туберкулеза.

ветвлений, напоминающая мицелий грибов. Уксуснокислые бактерии при действии на них температуры 41° легко образуют

очень длинные, сильно разбухшие нити; культивирование таких бактерий при обычной для них температуре сопровождается появлением типичных палочковидных форм.

Н. Ф. Гамалея наблюдал морфологические изменения у ряда микробов в виде образования гигантских шаров, амебовидных форм, утолщенных нитей и т. д. Он назвал такое явление гетероморфизмом. Сущность его заключается в приспособлении бактерий к необычным условиям существования.

Гетероморфизм легко возникает под влиянием солей лития, фага, сульфаниламидов, антибиотиков, различных излучений, действия электромагнитных полей, а также многих других факторов. Явления гетероморфизма сравнительно часто наблюдаются при старении культуры. На рис. 47 показаны удлиненные формы кокков (1), нитевидные формы кишечной палочки (2), нитевидные формы и ветвления туберкулезных микобактерий (3—4). На рис. 48 и 49 представлены колбовидные, нитевидные, дрожжеподобные и кокковидные формы дифтерийных бактерий. Наиболее отчетливо выражена изменчивость морфологических форм у микоплазм и L-форм бактерий (см. стр. 27, 34).

Широко распространенное явление внутривидового полиморфизма среди растительного мира Н. И. Вавилов назвал законом гомологических рядов в наследственной изменчивости, сущность которого заключается в том, что одинаковые признаки

близкие виды, но и роды проявляют сходство в рядах наследственной изменчивости.

Закон гомологических рядов наследственной изменчивости применим и в отношении микроорганизмов. Он был описан у аскомицетов, базидомицетов, водорослей, бактерий и простейших.

Изменчивости подвержен и ряд других признаков (сродство к красителям, образование жгутиков, ресничек, спор, капсул, структуры ядерного аппарата). Следует отметить, что любое изменение морфологических признаков сопровождается изменением и физиологических свойств. Поэтому подразделение типов изменчивости бактерий на морфологические, культуральные, ферментативные, биологические и т. д. является условным и делается это с целью более наглядного освещения многообразного материала по этому вопросу.

#### ИЗМЕНЕНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ

Наряду с морфологическими отклонениями у микробов также часто наблюдаются изменения и культуральных свойств.

П. де Крайф, Дж. Аркрайт, а затем и другие исследователи установили, что культуры одного и того же вида бактерий могут отличаться между собой. При засеве на плотную питательную среду чистой культуры образуются различные по форме колонии двух основных типов: 1) гладкие, S-формы (от англ. smooth — гладкий); 2) шероховатые, R-формы (от англ. rough — шероховатый).

Между этими двумя типами колоний существуют переходные, нестойкие, чаще O-формы (рис. 50). Различия между S- и R-формами не ограничиваются только формами колоний, они охватывают и другие признаки. Такого рода изменчивость получила название диссоциации (табл. 4). В некоторых случаях наблюдается образование дочерних колоний. Различают и другие формы колоний: карликовые (D — dwarf), G-колонии (gonidial), которые возникают на поверхности или на краю нормальных колоний, L-колонии (см. стр. 94).

Некоторые микробиологи в 20 гг. все многообразие изменчивости сводили



Рис. 48. Коринебактерии дифтерии. 1 — нитевидная форма; 2 — колбовидная.

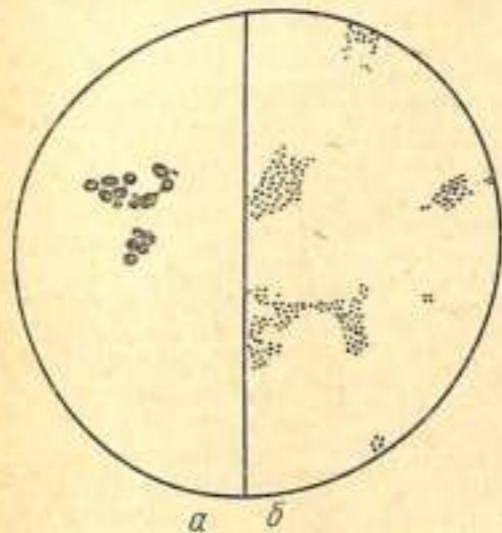


Рис. 49. Коринебактерии дифтерии. а — дрожжеподобная форма; б — кокковидная.

время от времени проявляются у некоторых разновидностей или рас, ведущих начало от одного и того же вида, и реже в потомстве отдаленных видов. Было установлено, что генетически близкие виды характеризуются сходными и параллельными рядами наследственных форм. Не только генетически

Основные свойства клеток из S- и R-колоний

Таблица 4

S-тип	R-тип
<p>Колонии гладкие, правильные, выпуклые Колонии образуют дочерние узелки У подвижных видов имеются жгутики У капсульных видов хорошо развиты капсулы Биохимически более активен У большинства патогенных видов вирулентная стадия Обычно выделяется в остром периоде заболевания Чувствителен к фагу Клетки нормальной морфологии Фагоцитируется слабо</p>	<p>Колонии шероховатые, неровные, уплощенные Редко образуют дочерние узелки У подвижных видов жгутики могут отсутствовать Капсулы отсутствуют Биохимически менее активен Слабо или совсем неvirulentная стадия Связан преимущественно с хроническими формами заболевания и носительством Менее чувствителен к фагу Склонен к образованию коротких и кокковидных форм Легко фагоцитируется</p>

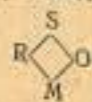
к диссоциации, которую считали единственной формой изменчивости микробов и рассматривали этот процесс дви-

в которых не нуждались исходные культуры. Такие варианты, которые для своего развития нуждаются в специаль-



Рис. 50. Изменение формы колоний в процессе диссоциации бактерий.  
В — гладкая; О — узловая; R — шероховатая.

жения по замкнутому кругу индивидуального цикла развития бактерий:



По Ф. Гедли, существуют 4 основные формы, которые с определенной закономерностью сменяют друг друга: S (гладкая), O (промежуточная), M (слизистая) и R (шероховатая). Диссоциация рассматривалась не как явление изменчивости, а как нормальный цикл развития бактерий.

#### ИЗМЕНЧИВОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА БАКТЕРИЙ

Под влиянием антибиотиков и химиотерапевтических веществ, рентгеновых лучей, ультрафиолетового облучения и других воздействий у некоторых микробов появляется потребность в определенных аминокислотах, факторах роста,

в которых не нуждались исходные культуры. Такие варианты, которые для своего развития нуждаются в специальных условиях, называют ауксотрофами в отличие от исходных штаммов — прототрофов. Ауксотрофы отличаются от прототрофов тем, что у них часть метаболических процессов блокирована и они лишены возможности синтезировать необходимые им метаболиты. Так, например, после воздействия на *E. coli* рентгеновых лучей она стала нуждаться для своего развития в гидролизате казеина или экстракте дрожжей, в то время как исходный штамм мог развиваться в минимальной среде, в которой отсутствовали аминокислоты и витамины. Блокирование можно воспроизвести и в отношении триптофана и других веществ.

Физические и химические факторы могут индуцировать различные изменения способности синтеза важных метаболитов в бактериальных культурах. Эти изменения происходят под влиянием механизмов генетической информации.

#### ИЗМЕНЧИВОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Изменчивость микробов не ограничивается морфологией, размерами и культуральными признаками, она включает и другие свойства, в частности изменчивость ферментативных способностей бактерий.

Каталитическая активность бактерий может быть усилена во много раз добавлением субстратов, индуцирующих синтез ферментов в соответствующих условиях культивирования.

Добавление определенного вещества в среду может вызвать появление фермента, который до этого отсутствовал. Так, например, индукцию биосинтеза фермента β-галактозидазы у *E. coli* можно воспроизвести культивированием этой бактерии в присутствии лактозы. Аналогичные данные были получены в отношении индуцирования ферментов у дрожжей. Способность к индукции определяется хромосомными генами и наличием индуцирующего фактора во внешней среде.

Действием некоторых ядовитых веществ на бактерии удается лишить их способности продуцировать различные ферменты. Культивирование *Clostridium perfringens* на среде с низким содержанием железа приводит к уменьшению ферментативной способности этого микроба. Таким образом, она может быть активностью изменчива, и ферментативная активность фермента бывает постоянной или временной.

Под влиянием необычного метаболита (индуктора или репрессора) происходит индукция или репрессия синтеза определенного фермента. Возникновение ферментов (специфических протеинов) происходит и в соответствии с генетическими процессами, совершающимися в клетке. Они подчинены общим законам синтеза белка.

Представляет интерес вопрос о возможности образования адаптивных ферментов не только в цельных клетках, но и в их протопластах.

#### ИЗМЕНЧИВОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Весьма важным обстоятельством является то, что у болезнетворных микробов под влиянием различных факторов из-

меняется степень их патогенности. Снижение патогенности у микробов при сохранении у них способности вызывать иммунитет отмечено было давно, но воспроизвести такие свойства удалось впервые Л. Пастеру. На этом принципе с различными модификациями были получены измененные формы патогенных микробов, названные вначале «аттенуированными» (ослабленными), а затем живыми вакцинами.

В 1881 г. Л. Пастер разработал метод изготовления живой вакцины против сибирской язвы. Он получил ее путем воздействия повышенной температуры на культуру сибиреязвенной палочки. В течение 12—24 дней культивирования при температуре 42—43° сибиреязвенные микробы потеряли способность вызывать заболевание у животных при подкожном введении, но сохранили свои иммуногенные свойства.

Л. С. Ценковский в России в 1883 г. создал живую противосибиреязвенную вакцину, состоящую из взвеси спор ослабленных сибиреязвенных палочек.

В 1885 г. Л. Пастер путем 133 последовательных заражений кроликов в мозг и высушиванием его над КОН изменил возбудителя бешенства. Л. Пастер назвал полученный им вирус фиксированным (*virus fixe*); он оказался безвредным при подкожном введении и вместе с тем способным предупреждать развитие бешенства у людей, укушенных бешеными животными.

А. Кальметт и Ш. Герен во Франции в 1919 г. воспроизвели разновидность бычьего вида туберкулезных микобактерий путем длительных пассажей на картофельной среде с желчью и глицерином при температуре 38°. Пересевы производили каждые 14 дней в течение 13 лет.

Ослабленный штамм туберкулезных микобактерий бычьего вида был назван вакциной БЦЖ (BCG — франц. *Bacille Calmette — Guerin*), которую с успехом применяют в практике вакцинации людей против туберкулеза.

В 1925 г. В. Коттон, Ж. Бек и Х. Смит в США в результате 6-летнего культивирования на картофельной среде бруселл бычьего вида получили вакцинный штамм, используемый в качестве вакцины для прививок животных и людей против бруцеллеза.

Г. Жирар и Ж. Робик в 1931 г. добились глубоких и стойких изменений у чумной бактерии в результате 5-летнего культивирования на мясо-пептонном агаре при температуре 16—20°.

В 1936 г. М. Тейлер изменил по методу Пастера вирус желтой лихорадки путем 238 последовательных пассажей на белых мышах (зараженном в мозг) и получил вакцинный штамм, который оказался очень эффективным препаратом в специфической профилактике желтой лихорадки.

Н. А. Гайский и Б. Я. Эльберт в 1942—1947 гг. методом селекции (отбора) получили живую вакцину против туляремии из измененных в результате старения туляремиальных бактерий. Вакцина оказалась эффективной и с успехом применяется для прививок людей против туляремии.

Методом отбора и культивирования на особых питательных средах Н. Стаматий, Н. Н. Гивзбург и А. Л. Тамарин в 1936—1940 гг. воспроизвели бескапсульный вариант сибиреязвенной палочки.

Вакцина Гивзбурга и Тамарина, получившая название СТИ (Санитарно-технический институт), используется для вакцинации людей и сельскохозяйственных животных.

В процессе атенуации происходит изменение химического состава бактерий: у микобактерий туберкулеза уменьшается содержание липидов, у пастереллы чумы — белка, у сальмонелл, туляремиальных бактерий и бруцелл — глюкозамина и снижение способности липидов к комплексообразованию.

Установлено, что у вирусов также наблюдается изменение биологических свойств. В частности, у возбудителя гриппа под влиянием приобретенного иммунитета макроорганизма довольно быстро меняется структура фермента гемагглютинаина. Появление у вируса гриппа нового признака характеризуется повышением его вирулентности и развитием эпидемических вспышек гриппа каждые 2—4 года.

Вирусы, как и бактерии, обладают способностью под влиянием различных факторов (азотистая кислота, гидроксиламин, бромзамещенные основания, повышение температуры, понижение pH среды, ультразвук, ультрафиолетовые лучи, минимальные концентрации нук-

леаз) утрачивать полностью или частично свою патогенность и сохранять иммуногенные свойства. На этом принципе построены современные методы получения вакцинных штаммов против ряда вирусных заболеваний: полиомиелита, паротита, кори, гриппа и др.

На микроорганизмы оказывают влияние электромагнитные поля, под влиянием которых изменяются скорость роста, процесс деления, морфология, культуральные и биохимические свойства. Электромагнитные поля могут вызывать изменение биологических свойств, в частности приобретение высокой вирулентности, необычайно выраженной устойчивости к антибиотикам. Электромагнитные поля обладают индуцирующим действием, увеличивают продукцию фага у лизогенных бактерий.

Представляет особый интерес получение мутантов вируса табачной мозаики в виде свободной нуклеиновой кислоты, что дает основание считать, что вирусы могут существовать без собственной белковой оболочки.

В настоящее время известны гибридные варианты вируса полиомиелита, содержащие нуклеиновую кислоту одного типа, а белковую оболочку другого типа и даже другого вида вируса.

Выявлены гибридные формы вирусов, состоящих из вирусных нуклеиновых кислот и клеточных белков хозяина. Такого рода гибриды (псевдовirus) обладают типичными инфекционными свойствами и способны к репродукции, но не поддаются нейтрализующему действию противовирусных сывороток.

Многочисленными исследованиями с бесспорной достоверностью доказано, что микроорганизмы приобретают лекарственную устойчивость, становятся резистентными к химическим веществам, фазу и антибиотикам, причем приобретают эти свойства длительно сохраняются в последующих поколениях.

Формирование лекарственной устойчивости (см. стр. 168) происходит в результате мутаций, рекомбинаций хромосомного и внехромосомного генетического аппарата. Бактерии обладают свойствами приобретать устойчивость к ионизирующим излучениям, механизм которой сходен с лекарственной резистентностью.

Путем применения физических воз-

действий и химических агентов были получены самые разнообразные варианты, имеющие очень важное практическое значение, особенно в производстве антибиотиков; измененные микроорганизмы — продуценты антибиотиков — дают выход активного вещества во много раз больше, чем исходные формы.

Адаптация микробов включает два основных типа изменений: эволюционные и физиологические.

## ФОРМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Изменчивость микроорганизмов подразделяют на 1) модификационную, обусловленную неоднородностью условий развития особой одного генотипа; 2) генотипическую, вызываемую мутационным процессом; 3) комбинативную, представляющую собой рекомбинацию генов.

### МОДИФИКАЦИОННАЯ (НЕНАСЛЕДСТВЕННАЯ) ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Фенотипические ненаследственные изменения, возникающие под воздействием условий среды и не оказывающие влияния на развитие, получили название модификаций. В эволюционную роль в процессе они играют подчиненную роль. Изменения такого рода касаются только фенотипических особенностей. Так, например, штаммы кишечной палочки, растущие на агаре с рибонолеатом натрия, образуют длинные нити, а при добавлении хлористого кальция клетки становятся очень короткими. Неорганическое железо оказывает сильнейшее влияние на образование токсинов. Уменьшение кислорода снижает степень пигментации и увеличивает число гладких колоний у туберкулезных микробов. Добавление лития к питательной среде вызывает рост микробов в виде причудливых ветвящихся гигантских форм, шаров и тончайших нитей. Глицерин и алалин обуславливают полиморфизм у холерных вибрионов. Микробы могут временно изменить свою ферментативную способность.

Диапазоны модификационной изменчивости ограничиваются обусловленной генотипом нормой реакции, т. е. совокупностью фенотипов, которые созда-

Эволюционная изменчивость происходит в течение длительного периода; она обеспечивает приспособление микроорганизма к условиям среды обитания и является основой видообразования.

Физиологическая изменчивость — результат ответной реакции на циклические и случайные воздействия, требующие со стороны микробов быстрой реакции и физиологической приспособленности.

ются на основе определенного генотипа. Образующиеся признаки в результате модификации могут быть относительно стабильными или лабильными. В ряде случаев признаки, индуцированные условиями внешней среды, могут сохраняться в течение нескольких и даже многих поколений. Возникают длительные модификации. Длительные модификации морфологических, физиологических и иммунологических признаков наблюдаются у многих видов живых существ, находящихся на разных уровнях организации.

Модификации не нарушают нормального равновесия физиологических процессов организма, а также соответствия между организмом и средой. По И. И. Шмальгаузену, модификации называются адаптивными реакциями на внешние раздражения, которые регулярно повторяются в нормальных условиях жизни.

Особенно резко выражены процессы приспособления у микроорганизмов к непродолжительным флуктуирующим отклонениям от обычных условий среды обитания. Подобные отклонения могут быть циклическими при сезонных климатических изменениях и чисто случайными. Они приводят к активации контролируемых генами процессов, которые не могли протекать при прежних условиях среды. Генетических изменений при этом не происходит.

Под влиянием неблагоприятных условий существования отдельные виды бактерий претерпевают глубокие изменения с формированием своеобразных мелких колоний (L-колоний) с темным плотным центром и более рыхлой периферией. L-формы бактерий возникают, например, при воздействии на культу-



ру пенициллина иммунной сыворотки, фага, химических веществ, облучения и других неблагоприятных факторов (см. стр. 27). Микробная клетка превращается в большой шар, в нем появляются вакуоли, мелкие и крупные зерна, из которых при размножении образуются L-колонии.

С большим постоянством образуют фильтрующиеся формы микоплазмы, которые в прошлом неправильно относили к вирусам.

### ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Наследственная изменчивость у бактерий осуществляется в результате изменения генетических структур. Бактерии

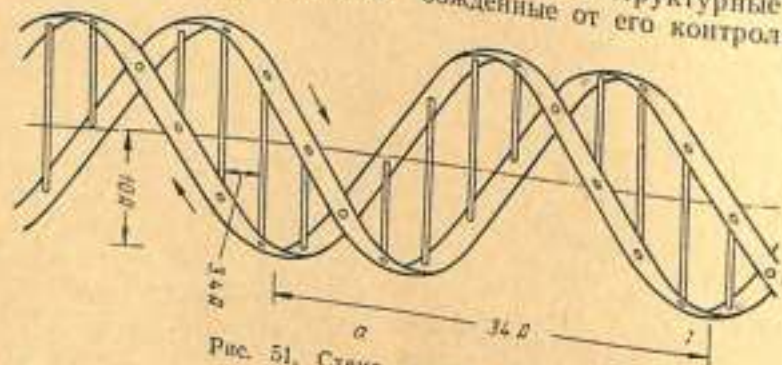


Рис. 51. Схема строения ДНК.

в отличие от растений и животных являются гаплоидными организмами; они содержат один ген и совмещают в себе функции гаметы и особи. Вирусы также относятся к типичным гаплоидным живым системам.

Единицей наследственности является ген, представляющий собой участок ДНК (рис. 51), в котором зашифрована последовательность аминокислот в полипептидной цепочке, контролирующей отдельный признак особи. Отрезок хромосомы, выполняющий только одну функцию, С. Бензер назвал цистроном.

В настоящее время получены данные, исключающие противоречия в отношении определения гена как корпускулярной или функциональной единицы. При электронномикроскопическом исследовании не установлено строгой границы между отдельными генами. Поэтому между геном и цистроном нет принципиальной разницы. Многие гены в ДНК расположены в порядке, соответствующем биохимическим процес-

сам. Группу оснований, с помощью которой кодируется одна аминокислота, называют кодоном.

Гены подразделяют: на структурный ген, ген-регулятор, ген-оператор и др. Структурный ген обуславливает синтез определенного белка (белка-фермента, белка-гормона, белка-антитела). В результате мутации структурного гена образуется белок измененного состава. Ген-регулятор синтезирует белковую молекулу, получившую название репрессора, подавляющего деятельность структурных генов в отсутствие субстрата; при наличии субстрата репрессор временно инактивируется и структурные гены, освобожденные от его контроля, начинают

функционировать, образуется белок-фермент и т. д. Ген-оператор служит посредником между геном-регулятором и всей группой структурных генов. Оператор расположен рядом со структурными генами. Участок хромосомы, объединяющий оператор и структурные гены, называют опероном (рис. 52).

Наследственная изменчивость у бактерий проявляется в виде мутаций и рекомбинаций.

### Мутации

Мутация — это стойкое наследственное изменение свойств микроорганизма (морфологическое, культуральное, биохимическое, биологическое и др.), не связанное с рекомбинационным процессом. Единицей мутации является мутон — наименьший по величине участок хромосомы (ДНК), состоящий из одной пары нуклеотидов, изменение которых приводит к мутации. Различают: 1) ядерные мутации — наследственные из-

менения, происходящие в ядре и передаваемые определенными участками (нуклеотидами) молекулы ДНК; 2) цитоплазматические мутации — наследственные изменения, возникающие в цитоплазме и передаваемые цитоплазматическими структурами.

ваные, появляющиеся вследствие обработки микробной популяции мутагенными агентами (радиация, температурные, химические и другие воздействия).

Существуют крупные и мелкие (точечные) мутации. К крупным перестройкам

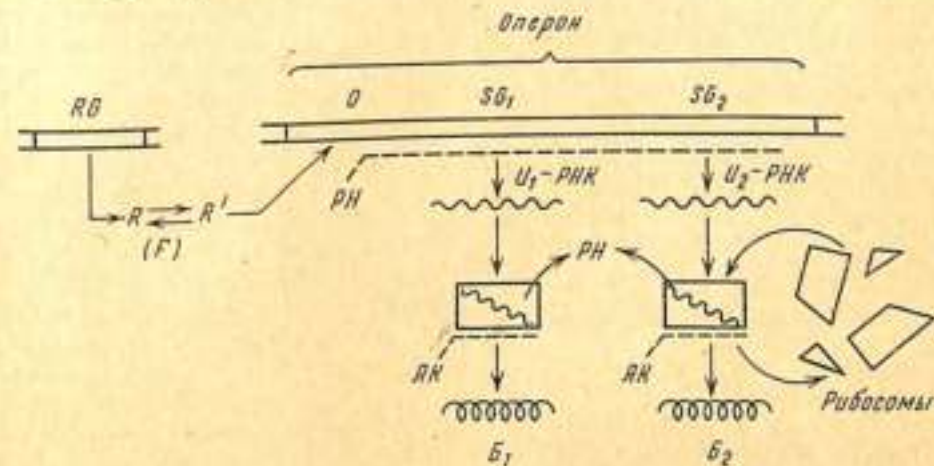


Рис. 52. Структура оперона.



Рис. 53. Мутация точечная.

Мутации могут сопровождаться выпадением (делеция) или добавлением (дупликация) одного основания или небольшой группы оснований в молекуле ДНК (рис. 53). Мутированию подвержен ряд признаков — ауксотрофность по аминокислотам, пуринам, пиримидинам, витаминам, чувствительность к антибиотикам, или резистентность к антибиотикам, сульфаниламидам, фагу, ферментативной способности и др.

Бактериальные мутации делят на: а) спонтанные, возникающие под влиянием внешних факторов без вмешательства экспериментатора, и б) индуциро-

относятся мутации, которые характеризуются выпадением большого участка гена. Точечная мутация происходит внутри самого гена и представляет собой изменение лишь одной пары нуклеотидов. Крупные мутации сопровождаются разрывами полинуклеотидных цепей, что приводит к дезинтеграции всех систем бактериальной клетки. При точечных мутациях может происходить спонтанная и индуцированная реверсия, приводящая к восстановлению утраченного признака, в то время как крупная мутация не дает прямых обратных мутаций.

Среди микроорганизмов часто наблюдается восстановление прототрофности биохимических мутантов в результате изменения участков генетического материала, не затронутых прямой мутацией. Такого рода изменения, называемые супрессорными мутациями, могут совершаться как в пре-

Хотя гены-супрессоры и малоспецифичны, они обладают способностью восстанавливать нормальную функцию микроорганизма. Гены-супрессоры могут восстанавливать полностью или частично активность фермента путем введения другой аминокислоты вместо присутствующей в нормальном состоянии.

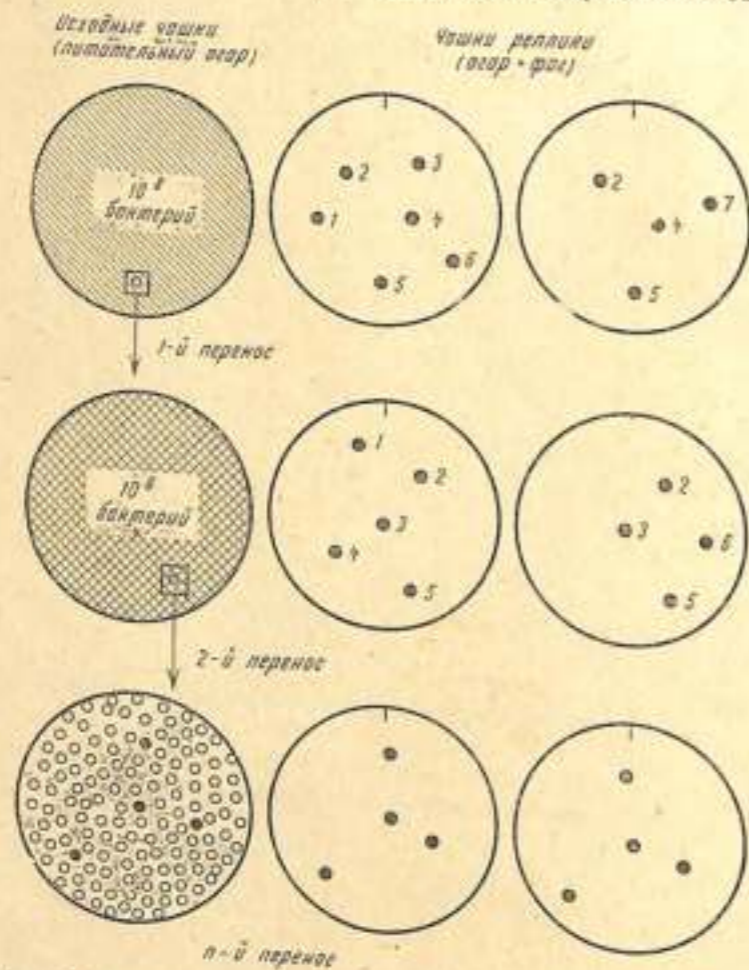


Рис. 54. Дифференциация ауксотрофов и прототрофов методом replica plating.

делах мутантного гена, так и за его пределами. При этом не происходит восстановления мутантного гена, а лишь подавляется в той или иной мере его фенотипический эффект. Супрессорные мутации обладают широким диапазоном действия. Они переключают биосинтез на другой путь, препятствуют инактивации фермента определенными метаболитами, изменяют структуру транспортной РНК и специфичность ферментов, обеспечивающих прикрепление аминокислот к РНК.

Под влиянием ультрафиолетовых лучей образуются две химические связи между пиримидиновыми основаниями, расположенными рядом в одной цепи ДНК. Две молекулы образуют димеры, в частности тиминовые димеры, которые блокируют нормальную репликацию ДНК, что влечет за собой прекращение деления и образования колоний. Фотоактивация видимым светом осуществляется путем активации фермента, с помощью которого происходит разрыв тиминовых димеров. Радиорезистент-

ность связана с наличием определенных генов (ферментов), способных удалить пиримидиновые димеры и замещать поврежденные основания неповрежденными. Репаративная репликация может быть воспроизведена в результате замены тиминовых димеров 5-бромурацилом и другими азотистыми основаниями. Таким образом, репаративная репликация — явление, широко распространенное среди бактерий и считается весьма важным фактором в эволюции микроорганизмов.

Для выявления мутантов используют различные методы. Если подвергнутая действию мутагенов микробная популяция будет различаться по культуральным признакам, то такие мутанты можно дифференцировать по размеру, форме, структуре и цвету колоний. Мутации биохимических свойств обнаруживают с помощью минимальных сред, в которых содержатся только соли и углеводы. Прототрофы могут расти на минимальной среде, так как они сами способны синтезировать нужные им для своего развития метаболиты — аминокислоты, витамины, нуклеиновые кислоты и др., в то время как ауксотрофы нуждаются в определенных средах, содержащих необходимые для них метаболиты. При биохимических мутациях происходит переход от прототрофного к ауксотрофному типу питания.

С целью выделения мутантных клеток применяют метод отпечатков (replica plating), (рис. 54). Печатка имеет диаметр такой же, как и чашка Петри. Плоскость печатки покрыта бархатом. Сначала к печатке с бархатом прикладывают чашку с исследуемыми колониями, образовавшимися на полной среде. На ворсинках бархата остаются клетки отдельных колоний. К этой печатке прикладывают две чашки с минимальной и полной средой. Культуры, полученные с этих сред, идентифицируют и устанавливают потребность в одном из метаболитов.

Для обнаружения обратных биохимических мутаций — от ауксотрофного прототрофному типу питания — применяют селективные среды, на которых растут клетки определенного генотипа. Если *E. coli*, нуждающиеся в биотине, засеять на среду, лишенную его, можно отбирать мутанты, восстанавлива-

ющие способность синтезировать биотин. Следовательно, среда, лишенная биотина, не пригодна для роста клеток, полученных в результате прямой мутации, и является селективной для обнаружения обратной мутации. Методом селективных сред выявляют мутанты, резистентные к антибактериальным препаратам, для чего производят высев исследуемой культуры на среду, содержащую какой-нибудь антибиотик (пенициллин, стрептомицин и др.). Все чувствительные к данному препарату клетки погибнут, а устойчивые выживут и в результате размножения образуют колонии.

#### КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

К этой группе изменчивости относятся рекомбинации генов, которые происходят в результате трансформации, трансдукции и конъюгации (редуцированного полового процесса). Рекомбинации создают неисчерпаемый источник изменчивости, так как в естественных условиях микроорганизмы находятся в состоянии различных ассоциаций — биоценозов и паразитоценозов, что создает благоприятные условия для обмена генами. В эволюционном процессе рекомбинации выполняют подчиненную роль, главным же поставщиком элементарного эволюционного материала являются мутации.

#### Трансформация

Трансформация представляет собой перенос генетического материала из хромосомы донора в хромосому реципиента. Она осуществляется с помощью *рекона* — минимального участка ДНК, содержащего одну пару нуклеотидов, который при рекомбинации может быть заменен другим элементом, но не разделен на части.

В 1928 г. Ф. Гриффитс установил, что при заражении мышей небольшими дозами непатогенной и лишенной капсулы культуры пневмококков II типа совместно с убитой нагреванием патогенной капсульной культурой III типа происходит глубокое изменение пневмококков II типа: они приобретают вирулентные свойства и капсулу, присущие пневмококку III типа.

В 1944 г. О. Эвери, К. Мак Леод, М. Мак Карти воздействовали дезоксирибонатом натрия на предварительно прогретую при температуре 65° в течение 30 минут культуру пневмококка III типа. Экстракт осаждали спиртом, а затем обрабатывали хлороформом. В результате было получено вещество с высокой вязкостью, которое обуславливало переход культуры пневмококка любого типа в пневмококк III типа. Это вещество оказалось дезоксирибонуклеиновой кислотой.

шей новый признак, в данном примере — д. В результате трансформации исходная и новая хромосомы оказываются неодинаковыми. В новой хромосоме признак Д заменяется признаком д, внесенным в клетку в виде свободной ДНК. В стадии ауторепродукции клетка содержит две хромосомные нити и является диплоидной. Однако частичная диплоидность у бактерий сохраняется весьма кратковременно, затем происходит процесс расхождения старой и новой хромосомы, клетки пе-

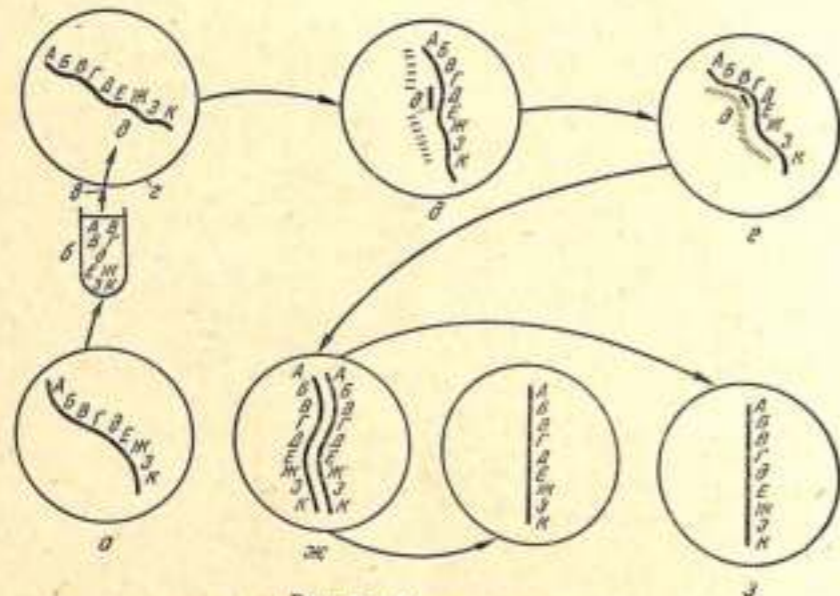


Рис. 55. Механизм трансформации.  
 а — клетка с генотипом АБВГДЕЖЗК, б — проникновение ДНК клетки а в клетку с генотипом АБВГДЕЖЗК, в — взаимодействие хромосомы и ДНК, г — диплоидная клетка, имеющая две разные хромосомы; д — образование новой клетки с генотипом, присущим клетке а.

В дальнейших исследованиях было установлено, что ДНК оказывает трансформирующее действие не только на типоспецифичность, но и на другие признаки (фаголизательность, резистентность к антибиотикам и т. д.).

ДНК была использована в качестве трансформирующего агента и при изменении сенной палочки, бактерии инфлюэнцы, менигококка и других видов микробов. Трансформирующая активность ДНК очень высока. Ее контакта с изменяемой культурой в течение 10—15 минут вполне достаточно, чтобы вызвать начало изменчивости, которая завершается через 2 часа.

На рис. 55 наглядно показан механизм трансформации бактерий под влиянием гетерологической ДНК, содержа-

реуют в гаплоидную фазу, причем одна содержит старые признаки (АБВГДЕЖЗК), другая — новая (АБВГДЕЖЗК).

Явление трансформации наступает не всегда, а при определенных условиях и особых физиологических состояниях клетки, получивших название «состояния готовности», или «компетентности».

Под влиянием повышенной температуры, ультрафиолетовых лучей дезоксирибонуклеазы, химических мутагенов трансформирующая способность ДНК значительно снижается, при этом уменьшается и количество трансформантов. Обработка трансформирующей ДНК азотистой кислотой сопровождается быстрой потерей трансформирующей активности препарата без изменения вязкости ДНК. Нагревание при темпера-

туре 80—100° также приводит к глубоким изменениям ДНК в результате разрыва водородных связей между нитями двойной спирали ДНК с образованием однонитчатых структур. Последующее медленное охлаждение восстанавливает состояние двойной спирали.

Частоту трансформации сенной палочки удавалось повысить путем добавления в среду неорганического фосфата. Введение альбумина в среду с растущей реципиентной культурой пневмококка также повышало количество трансформантов. Оптимальной температурой в период контакта ДНК и клетки считается 29—32°.

Таким образом, эффективность трансформации зависит от ряда условий (состав среды, температура), физиологического состояния реципиентов и трансформирующей ДНК (полимерность, сохранение двойной спирали). Частота трансформации колеблется в пределах 0,47—0,0004%.

При трансформации передача возможна не только независимых (несцепленных), но и сцепленных признаков. Если в качестве донора взять штамм пневмококка, обладающего резистентностью к стрептомицину и способно получить трансформанты, имеющие оба признака, причем с частотой, превышающей вероятность совпадения двух независимых явлений. При добавлении к реципиентной культуре смеси дезоксирибонуклеиновых кислот, выделенных от двух штаммов, несущих каждый из этих признаков по отдельности, такого количества двойных трансформантов не будет наблюдаться.

Трансформация является процессом, с помощью которого один признак заменяется другим. Так, например, можно воспроизвести резистентность к антибиотикам и, наоборот, резистентный штамм превратить в чувствительный. Это явление по своему характеру сходно с проявлением генов в хромосомах клеток растений и животных.

Открытие явления трансформации позволяет более глубоко изучать генетическую роль ДНК на молекулярном уровне и выяснять ряд вопросов, касающихся микробных ассоциаций в изменчивости, инфекционном процессе и иммунитете.

## Трансдукция

У бактерий выявлены изменения, получившие название трансдукции (Н. Циндер и Дж. Ледерберг, 1952), при которой фаг переносит наследственный материал от бактериодонора к бактерии-реципиенту. Так, например, с помощью фага можно воспроизвести трансдукцию жгутиков, ферментативные свойства, резистентность к антибиотикам, вирулентность и другие признаки. В феномене трансдукции участвуют бактерия-донор, трансдуцирующий фаг и бактерия-реципиент (рис. 56).

Механизм трансдукции заключается в следующем. В процессе размножения некоторых умеренных фагов небольшие фрагменты генетического материала (ДНК) бактерий попадают в частицу вновь образованного фага. При заражении таким фагом бактерии-реципиента фрагменты генетического вещества бактерии-донора могут рекомбинироваться с генетическим веществом бактерии-реципиента. Различные наследственные признаки обычно трансдуцируются независимо друг от друга.

Различают два типа трансдукции — неспецифическую и специфическую. При неспецифической трансдукции перенос может быть любого признака или нескольких признаков. Частота трансдукции этого типа находится в пределах  $10^{-4}$ — $10^{-7}$  на одну частицу фага. Трансдукция определенного признака может осуществляться независимо от других признаков. Частоту трансдукции можно повысить путем предварительной обработки трансдуцирующих фагочастиц ультрафиолетовым облучением.

Специфический тип трансдукции осуществляется только фагом, полученным в результате индукции ультрафиолетовым облучением лизогенных штаммов галактозоположительных бактерий. При специальной трансдукции передается тесно сцепленная группа признаков, контролирующая утилизацию галактозы (галактозный локус), и не передаются такие признаки, как утилизация других углеводов, способность синтезировать аминокислоты, чувствительность к антибиотикам и др.

Следовательно, фаг, продуцируемый галактозоположительными лизогенны-

ми клетками, трансдуцирует галактозоположительный признак, но не любой другой.

Трансдукция по своему механизму сходна с трансформацией. Разница заключается в том, что трансформацию можно приостановить с помощью дезоксирибонуклеазы, в то время как на трансдукцию дезоксирибонуклеаза влияния не оказывает. Это объясняется, как полагают, тем, что переносимый фагом генетический материал как-то

ированный половой процесс (см. рис. 31). Установлено, что передача хроматинных частиц от клетки-донора клетке-реципиенту происходит в определенном направлении и совершается с известной частотой.

В 1946 г. Дж. Ледерберг и Э. Татум установили, что при совместном культивировании двух штаммов кишечной палочки, отличающихся несколькими признаками, возникают рекомбинанты — новые формы бактерий.

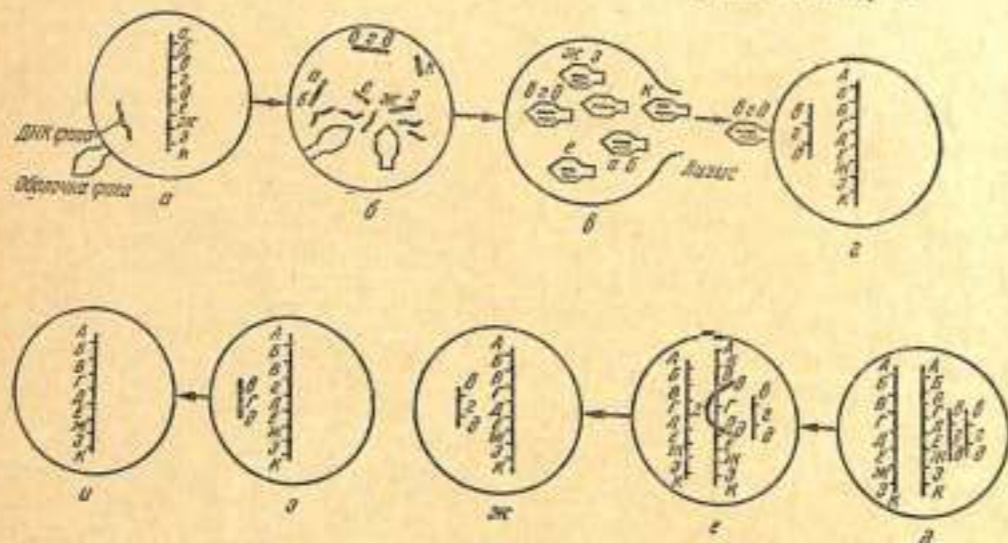


Рис. 56. Механизм трансдукции.

а — клетка с темной обложкой, в которую проникла ДНК фага; б — образование частиц фага; в — захват частицами фага небольшой участком хромосомы бактерии; г — авторепродукция собственной хромосомы в клетке бактерии и фрагмента хромосомы чужой хромосомы; д — клетка с кроссоверными хромосомами и фрагментами чужой хромосомы; е — клетка с кроссоверными хромосомами и фрагментами чужой хромосомы, внесенной фагом.

защищен от действия фермента или он находится внутри фаговой частицы. Весьма большое значение имеет межвидовая трансдукция, поскольку известно, что инфекционный процесс протекает обычно в условиях смешанной инфекции, приводящей к снижению или усилению патогенности и токсинообразованию отдельных сочленов паразитозооза (микрофлора кишечника, зева, носа, влагалища и др.).

### Конъюгация бактерий

Передача генетического материала от одной клетки другой путем непосредственного контакта получила название конъюгации, которая напоминает реду-

При конъюгации происходит односторонний перенос генетического материала от донора реципиенту. Необходимо условием для конъюгации должно быть наличие в одной из конъюгирующих клеток специфического фактора плодovitости (фактор фертильности), обозначаемого F (fertility).

Одна из клеток выполняет функцию донора, другая — реципиента. Следовательно, конъюгация имеет общие признаки с трансформацией и трансдукцией, но вместе с тем существенным образом отличается от них.

У грамотрицательных бактерий обнаружены F-волоски (длинные тонкие белковые трубочки), контролируемые фактором фертильности. Через F-воло-

ски (ворсинки) при конъюгации происходит перенос генетического материала от клетки-донора к клетке-реципиенту. Таким образом, F-волоски выполняют функцию проводников наследственного вещества.

Клетки, играющие роль донора, обозначаются  $F^+$ , а клетки, выполняющие функцию реципиента, —  $F^-$ . Скрещивание  $F^+ \times F^-$  сопровождается плодovitостью, а скрещивание  $F^- \times F^-$  — бесплодностью. Предполагают, что в цитоплазме каждой клетки  $F^+$  имеется не одна, а несколько частиц этого фактора.

Проникновение фактора F происходит только при непосредственном контакте бактериальных клеток. Его не удалось выделить в свободном состоянии.

Наряду с  $F^+$  донорскими клетками выявлены доноры, получившие обозначения Hfr (High frequency of recombination), которые отличаются высокой частотой рекомбинации ( $10^{-1}-10^{-4}$ ), в то время как частота рекомбинации между  $F^+$  и  $F^-$  штаммами находится в пределах  $10^{-8}-10^{-9}$ .

$F^-$  фактор находится в изолированном состоянии от нуклеоида и является внехромосомной структурой, чувствителен к акридину; в Hfr-донорах F-фактор сцеплен с генами хромосомы, не чувствителен к акридину. Хромосома у доноров  $F^+$  представляет собой кольцевую (непрерывную) структуру, у Hfr-доноров — линейное расположение.

Бактерии, обладающие свойствами доноров  $F^+$  и Hfr, содержат особые вещества-рецепторы: они оказались чувствительными к РНК-фагам.  $F^-$ -фактор обеспечивает контроль подготовки бактерий к процессу конъюгации и изменению поверхностных структур клеток (образование специальных ворсинок, через которые происходит передача генетического материала).

При конъюгации происходит перенос не всей хромосомы, а лишь отдельных ее частей. Этот процесс совершается в определенной последовательности в течение 30—90 минут. Гены донора Hfr переносятся в клетку реципиента в разное время (рис. 57). Это было доказано с помощью искусственного прерывания конъюгации и последующим выявлением рекомбинантов. При конъюгации осуществляется перенос только ДНК, не происходит передача

РНК и белка. Фрагмент хромосомы Hfr-донорской клетки включается в геном реципиентной клетки ( $F^-$ ), при этом образуется неполная зигота (мерозигота), содержащая весь геном реципиента и часть генома донора. Во время конъюгации происходит репродукция хромосомы Hfr-донорской клетки, одна из них остается в клетке донора, другая переходит в хромосому реципиента. Поэтому после конъюгации обе родительские клетки (мужская и женская) остаются жизнеспособными. Рекомбинанты возникают после нескольких делений только из реципиентных (женских) клеток.  $F^-$  штаммы характеризуются стабильностью. В  $F^-$  культурах сравнительно редко появляются  $F^-$ -клетки. Переход F-фактора из автономного состояния в интегрированное обуславливает мутацию  $F^+ \rightarrow Hfr$ , а переход интегрированного в автономное —  $Hfr \rightarrow F^+$ .

Генетический анализ построен на использовании определенных методов и составлении специальных карт. Скрещиваемые штаммы микроорганизмов отличаются друг от друга рядом признаков, обозначаемых первыми буквами соответствующего слова. Способность синтезировать необходимые метаболиты или ферментировать те или иные углеводы отмечают соответствующими символами со знаком плюс (+), а отсутствие этой способности — символами со знаком минус (-). Индексом s обозначают чувствительность, а индексом r — устойчивость к антибиотикам, фагам и другим деструктивным факторам.

Это можно показать на примере скрещивания двух штаммов *E. coli* K12, условно обозначенных А и В. Штамм А лишен способности синтезировать биотин (Bio) и метионин (Met), штамм В не обладает способностью синтезировать треонин (Thr), лейцин (Leu) и витамин В<sub>1</sub>. Их можно выразить как  $Thr^+ Leu^+ B_1^+ Met^- Bio^-$  (А) и  $Thr^- Leu^- B_1^- Met^+ Bio^+$  (В). Если оба штамма чувствительны (s) к фагу T1 или оба устойчивы (r) к нему, то все рекомбинанты, как и родительские штаммы, будут в первом случае T1<sup>+</sup> (чувствительные), а во втором — T1<sup>-</sup> (резистентные).

Для проведения генетического анализа используется значительно большее количество наследственных признаков (способность к синтезу важных метаболитов).

литов, ферментации ряда углеводов, обозначаемых Lac, Mal, Man, Sal и т. д., чувствительность к фагу, антибиотикам или токсическим веществам).

Конъюгация, как и другие рекомбинации, может иметь место не только

собна образовывать соответствующую ей РНК.

В связи с открытиями, показывающими, что генетические функции могут осуществляться не только ДНК ядра, но и цитоплазматическими ДНК, Р. Сэд-

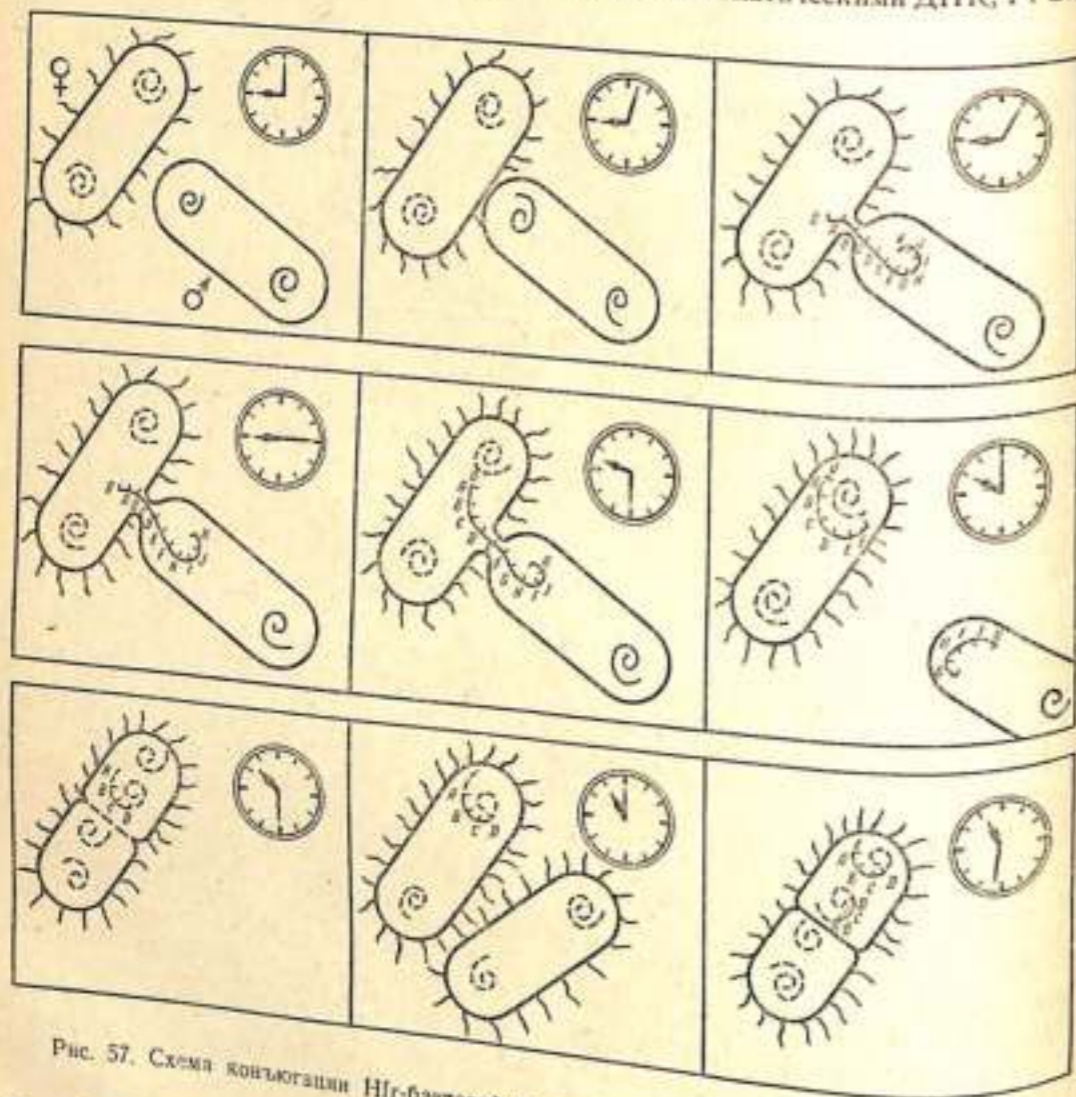


Рис. 57. Схема конъюгации Hfr-бактерий со жгутиками с F-бактериями без жгутиков.

между особями одного и того же вида, но и между клетками разных видов, что приводит к образованию измененных штаммов, получивших название межвидовых рекомбинантов.

### РОЛЬ ЭПИСОМ В ИЗМЕНЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ

Генетическими свойствами обладает как ДНК ядерного аппарата, так и ДНК цитоплазмы, осуществляющая генетическую функцию независимо от ДНК ядра. Цитоплазматическая ДНК спо-

жер и Ф. Райн определяют ген как наследственный детерминант, причем независимо от его локализации в клетке (хромосомная или внехромосомная) и его химического состава (ДНК ядра, ДНК цитоплазмы).

Генетические элементы, отличающиеся от ядерного хромосомного аппарата относительной автономностью репликации и высокой трансмиссивностью в процессе генетического обмена, были названы Ф. Жакобом и Э. Вольманом в 1958 г. эпосомами (от англ. episomes—мел-

кие генетические структуры, подчиненные более крупным).

К эпосомам принадлежат геном умеренного фага, фактор фертильности, фактор передачи множественной резистентности к лекарственным препаратам, бактериоцины. Все 4 типа эписом характеризуются общими признаками в свойствах. Они состоят из отдельных участков ДНК, способны к автономному размножению, обладают инфекционностью, вызывают иммунитет к суперинфекции гомологичным эписомным элементом.

Типичной моделью эписом являются умеренные фаги, относящиеся к генетическим элементам, экзогенным по отношению к бактериальной клетке, которая может существовать и без них (см. стр. 85). Генетический материал умеренного фага ведет себя как нормальный эписомный компонент бактериальной клетки и воспроизводится синхронно с воспроизведением генома бактерии. Состояние лизогении обуславливает целый ряд изменений у лизогенных бактерий (резистентность к нагреванию, повышение продукции ядовитых веществ (токсенов), способность ферментировать углеводы и др.).

К эпосомам относят фактор фертильности, который также является обязательным для бактериальной клетки. Он может находиться в автономном состоянии, в котором размножается независимо от хромосомы бактерий, и в интегрированном, локализованном на бактериальной хромосоме, и воспроизводится вместе с ней. Подробное описание свойств фактора фертильности дано в разделе «Конъюгация».

Факторы множественной резистентности к антибактериальным препаратам могут передаваться от одного штамма к другому в пределах вида, рода и семейства. Лекарственная устойчивость отмечается у 80—90% и более штаммов, выделяемых из естественных источников.

Генетический детерминант лекарственной резистентности японскими авторами обозначен символом R (Resistance). R-фактор включает в себя гены резистентности к определенным антибактериальным препаратам и эписомный элемент RTF (Resistance transfer factor), контролирующий передачу резистентности.

Предполагают, что R-фактор образуется в результате соединения эписом типа RTF с R-детерминантами как цитоплазматического, так и хромосомного происхождения. Этот комплекс может быть диссоциирован (расчленен) на отдельные структуры (эписомы и R-фактор). Множественная резистентность (к 6—9 препаратам одновременно) может передаваться путем конъюгации и трансдукции.

Бактериоцины (колицины) также представляют собой внехромосомные генетические детерминанты, характеризующиеся узким диапазоном ингибиторной активности по отношению бактерий кишечной группы. Бактериоцины детерминируют синтез ингибиторных веществ у кишечной палочки, шигелл сальмонелл, клебсиелл. Эти эписомные факторы посредством конъюгации и трансдукции передаются при совместном культивировании бактериоциногенных и небактериоциногенных штаммов. Они относятся к цитоплазматическим элементам, некоторые исследователи считают их плазмидами.

Механизм действия их на клетки окончательно не изучен. Предполагают, что они адсорбируются на рецепторах чувствительных клеток, вызывают нарушение процессов синтеза, приводящих к гибели клеток. Бактериоцины вызывают резкое нарушение метаболизма бактерий. При взаимодействии небактериоциногенных патогенных бактерий с бактериоциногенной нормальной микрофлорой кишечника происходит подавление патогенных бактерий. Следовательно, бактериоциногенность нормальной микрофлоры является одним из факторов повышения резистентности макроорганизма к бактериальным инфекциям кишечной группы.

Эписомы играют определенную роль в эволюции бактерий. Естественная среда обитания кишечных бактерий в связи с бесконтрольным применением антибиотиков и других антибактериальных препаратов беспрерывно меняется, и, чтобы противостоять этим неблагоприятным условиям, многие представители патогенных и непатогенных видов приспосабливаются к ним путем приобретения лекарственной устойчивости.

Под действием температуры и других факторов эписомные элементы подвер-

жены мутациям, обуславливающим интенсивное формирование атипичности многих возбудителей инфекционных болезней бактериальной природы. Наследственные детерминанты эпизомных элементов элиминируются под влиянием

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ МИКРОБОВ

С помощью генетических методов получены специальные культуры дрожжей и других микробов, используемые в технологии пищевых продуктов, производстве анатоксинов, вакцин, антибиотиков и в промышленной микробиологии.

В качестве мутагенных факторов используются ультрафиолетовые и рентгеновские лучи, быстрые нейтроны, гамма-лучи, этиленмин, диэтилсульфат и др. В результате многократного воздействия мутагенов и ступенчатого отбора получены наиболее продуктивные мутанты микроорганизмов, применяемые в производстве пенициллина, эритромицина, олеандомицина, тетрациклина и др.

Большое значение имеют в народном хозяйстве гиббереллины — биологически активные вещества, стимулирующие рост и развитие полезных для человека растений. Они продуцируются *Gibberella trichoclone*, который под действием мутагенных агентов дает повышенную продукцию гиббереллина по сравнению с исходным штаммом.

С помощью генетических методов выведены штаммы микроорганизмов, способных более интенсивно продуцировать некоторые аминокислоты (лизин, глутаминовая кислота и др.), витамины, органические кислоты и другие вещества; открыты новые мутагены (актинофаги), изучены гибридизация у микроорганизмов. У многих микробов возникает резистентность к различным лекарственным веществам. В практике терапии инфекционных болезней систематически производят проверку чувствительности патогенных микроорганизмов к применяемым лечебным препаратам.

Особую актуальность приобретают процессы изменчивости патогенных бактерий под влиянием огромнейшего числа антимикробных препаратов широко применяемых в послевоенный период. Очень многие возбудители инфекционных болезней стали обладать слабой болезнестойкостью. Такого рода микроорга-

низмы утрачивают способность вызывать ультрафиолетового облучения, акридиновых красителей, солей тяжелых металлов. Это свойство может быть использовано в мероприятиях по борьбе с лекарственной устойчивостью, связанной с наличием R-фактора.

низмы утрачивают способность вызывать выработку иммунитета, что приводит к формированию латентных форм болезни, которые характеризуются хроническим течением, рецидивами, трудно поддаются клинической и лабораторной диагностике, специфической терапии и профилактике. В развитии атипичных форм инфекционных заболеваний большую роль играют L-формы бактерий, возникающие в результате изменчивости исходных форм возбудителей. Ближайшей задачей является разработка методов выявления измененных патогенных бактерий, изыскание эффективных средств лечения и предупреждения атипичных форм инфекционных заболеваний.

Как установлено, лизогенные бактерии по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам не отличаются от обыкновенных. Разница между ними заключается в том, что лизогенные бактерии весьма чувствительны к ультрафиолетовым и рентгеновским лучам, под влиянием которых лишаются лизогенности и становятся чувствительными к фагу; они могут быть использованы для изучения многих вопросов, связанных с освоением космического пространства.

Если в отношении подбора и селекции полезных микроорганизмов в производстве антибиотиков и других антибактериальных препаратов, имеющих промышленное значение, достигнуты определенные успехи, то в деле специфической профилактики инфекционных заболеваний, особенно вирусной природы, эти вопросы требуют дальнейшего изучения и объяснения механизмов образования вакцинных штаммов.

Большинство вакцинных препаратов обладает побочными свойствами и требует значительного улучшения, что и обуславливает необходимость разработки биохимических вакцин, способных предупреждать инфекционные болезни, вызываемые патогенными видами бактерий и вирусов (см. стр. 162).

### ИНФЕКЦИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Под термином «инфекция» (от лат. infectio — заражение) подразумевают совокупность биологических процессов, происходящих в макроорганизме при введении в него патогенных микроорганизмов независимо от того, повлечет ли это внедрение за собой развитие явного или скрытого заболевания или оно ограничится только временным носительством возбудителя.

Исторически сложившееся взаимодействие восприимчивого человеческого организма и патогенного микроорганизма в определенных условиях внешней и социальной среды с возникновением явного или скрытого патологического процесса называется инфекционным процессом.

С биологической точки зрения инфекционный процесс является разновидностью паразитизма, когда в борьбу вступают два живых организма, приспособленных к различным воздействиям среды их обитания.

Под инфекционной болезнью подразумевают одну из крайних степеней проявления инфекционного процесса.

Инфекционные болезни рассматриваются как явления, включающие биологический и социальный факторы. Так, например, механизмы передачи инфекционных болезней, их тяжесть, исход обуславливаются главным образом социальными условиями жизни людей.

От других заболеваний инфекционные болезни отличаются тем, что они вызываются живыми возбудителями растительного и животного происхождения, характеризуются заразностью, наличием скрытого периода, специфическими реакциями организма на возбудитель и выработкой иммунитета.

В связи с развитием генетики вирусов в настоящее время значительно расширилось понятие об инфекционном агенте. При многих вирусных заболеваниях (мозаичная болезнь табака, грипп, клещевой энцефалит, аденовирус, некоторые опухоли и др.) инфекционными свойствами обладают высокомолекулярные структуры — ДНК или РНК, которые не являются организмами, но могут осуществлять генетическую информацию, присущую соответствующим вирусам. Следовательно, наряду с заболеваниями, при которых инфекционный процесс вызывается живыми существами, доказано существование молекулярных инфекций (см. стр. 113). Молекулярные инфекции характеризуются способностью передаваться не только через внешнюю среду, но и от родителей потомству.

Происхождение патогенных микробов и инфекционных болезней уходит в глубь веков. В результате длительного процесса эволюции образовались паразитические виды микроорганизмов, способные при определенных условиях вызывать различные инфекционные болезни человека.

Считают, что кокки являются наиболее древними бактериями. Они обнаружены в известняках протерозойской эры, в каменном угле палеозойской эры.

В процессе эволюции некоторые виды кокковых форм приобрели способность к паразитическому образу жизни. Появление патогенных кокков относится к пермскому геологическому периоду. В отложениях этой формации земли были найдены глубокие изменения костей у пресмыкающихся. Возможно, что некоторые из этих изменений яви-

лись следствием заболеваний, вызванных болезнетворными видами кокков.

Более вероятно, что из водных сапрофитных и свободноживущих вибрионов образовались патогенные виды. Между водными и холерными вибрионами существуют промежуточные (парахолерные) формы (вибрионы Кучера, Финклера — Приора, Мечникова и др.).

Происхождение туберкулезных микробактерий также относится к отдаленным временам. В течение продолжительного периода как туберкулез, так и его возбудители претерпели значительную эволюцию. О древности микробактерий говорит тот факт, что известные в на-

стоящее время виды и разновидности являются паразитами различных животных, далеко отстоящих друг от друга: теплокровных (птицы, грызуны, крупный рогатый скот, человек) и холоднокровных (рыбы, змеи, черепахи, лягушки).

Патогенные микроорганизмы могли возникнуть вследствие адаптации к организму человека паразитов домашних и синантропных (живущих вблизи жилья человека) животных (возбудители брюшного тифа, сыпного тифа, оспы) или паразитов диких животных (возбудители возвратного тифа, желтой лихорадки, кожного лейшманиоза).

### ФОРМЫ СИМБИОЗА

По характеру взаимоотношений с растительным и животным миром микробы подразделяются на две группы: сапрофитов и паразитов.

К сапрофитам относят микроорганизмы, не обладающие свойством вызывать заболевания.

Группу паразитов составляют микробы, приспособившиеся жить за счет организмов растений и животных.

Всякое сожительство микроорганизма с макроорганизмом представляет собой симбиоз в широком смысле. Известны различные формы симбиоза: комменсализм, мутуализм, паразитизм.

Комменсализм — это такая форма симбиоза (сожительство) организмов, когда один из них живет за счет другого, не причиняя ему какого-либо вреда. К микробам-комменсалам принадлежит подавляющее большинство представителей нормальной микрофлоры человеческого организма (см. стр. 73).

Мутуализмом называется такой симбиоз, когда оба связанных друг с другом организма извлекают из своего сожительства взаимные выгоды. Например, симбиоз клубеньковых бактерий с бобовыми растениями характеризуется типичным мутуализмом. Клубеньковые бактерии живут в корнях растений, а бобовые растения в свою очередь используют для своего питания азотистые соединения, создаваемые бактериями из атмосферного азота.

К широко распространенному мутуализму относятся многочисленные лишайники (арктический «олений мох»

и др.), состоящие из зеленой или синезеленой водоросли и гриба-аскомицета или базидиомицета. Водоросли путем фотосинтеза обеспечивают себя и гриб пищей, а гриб защищает водоросль, снабжает их водой и минеральными солями.

Некоторые виды бактерий из группы кишечной микрофлоры находятся в симбиозе с организмами животных, в которых они обитают. Эти микробы-мутуалисты питаются пищевыми остатками кишечника, а продуцируемые ими витамины используются жирными для биокаталитических реакций.

Паразитизм — это состояние симбиоза, когда один организм (паразит) живет за счет другого (хозяина) и наносит ему вред. Многие микробы-паразиты обладают способностью вызывать инфекционные болезни растений и животных.

Болезнетворные виды микроорганизмов называются патогенными, приспособившимися в процессе своего эволюционного развития к паразитическому типу питания в тканях и жидкостях животного организма. Восприимчивый инфицированный организм становится на внедрение патогенного микроба биологическими и специфическими реакциями, которые выражаются в атипичных или типичных проявлениях болезни, а также в различных защитных приспособлениях.

В свое время Я. Генле, а затем Р. Кох (1878, 1882) сформулировали три условия, при наличии которых

данный микроб может быть признан возбудителем болезни. Триада Генле — Коха заключается в следующем: 1) микроб-возбудитель должен обнаруживаться во всех случаях при данной болезни и не встречаться ни у здоровых, ни у больных другими болезнями; 2) микроб-возбудитель должен быть выделен из организма больного в чистой культуре; 3) чистая культура выделенного микроба должна вызывать то же заболевание у восприимчивых животных. В настоящее время эта триада в значительной мере потеряла значение.

Для возникновения и развития инфекционного процесса необходимы три звена: 1) наличие патогенного микроба, 2) проникновение его в восприимчивый макроорганизм, 3) определенные условия внутренней и внешней среды, в которой происходит взаимодействие между микроорганизмом и макроорганизмом.

Взаимоотношения возбудителя с восприимчивым макроорганизмом происходят в сложных условиях паразитоце-

ноза, т. е. в различных соотношениях с другими бактериями и простейшими.

Последствия внедрения в человеческий организм патогенных микробов зависят не только от реактивности макроорганизма, наличия необходимых для возбудителя субстратов, но и от нормальной микрофлоры человеческого тела, которая может проявлять себя как антагонистически, так и синергетически.

Наряду с патогенными существует сравнительно большая группа микроорганизмов, получивших название условно патогенных, обитающих на коже, в кишечнике, дыхательных путях, мочеполовых органах. При нормальных физиологических условиях жизни условно патогенные микробы не вызывают заболеваний, т. е. являются сапрофитами, но при переутомлении, перегревании, охлаждении, интоксикации, ионизирующей радиации организма-хозяина они становятся способными вызывать ряд заболеваний — аутоинфекций (см. стр. 121).

### ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**Патогенность.** Это потенциальная способность определенных видов микробов вызывать инфекционный процесс. Патогенность характеризуется сложным комплексом болезнетворных свойств микроба, сформировавшихся в процессе исторического развития борьбы за существование и приспособления к паразитированию в организме растений, животных и человека. Патогенность является видовым признаком болезнетворных микробов.

Патогенные микробы как раздражители в большинстве своем характеризуются специфичностью действия; каждый вид способен вызывать определенный инфекционный процесс.

Специфичность инфекционного процесса — весьма важный признак, который проявляется в локализации возбудителей, избирательности поражения тканей и органов, клинической картине болезни, механизмах выделения микробов из организма, формировании иммунитета. Особенности каждого возбудителя как чрезвычайного раздражителя учитываются при разработке методов клинической и лабораторной диаг-

ности, терапии и профилактики инфекционных болезней.

В специфичности патогенных микроорганизмов и способности вызывать заболевания у определенных видов хозяев огромную роль играют исторически сложившиеся экологические факторы, которые обеспечивают определенный и закономерный характер передачи возбудителя из организма одного индивидуума в организм другого.

**Вирулентность.** Под вирулентностью подразумевают степень патогенности данной культуры (штамма). Вирулентность, следовательно, является показателем качественного, индивидуального признака патогенного микроорганизма.

Вирулентность патогенных микробов изменяется под влиянием естественных условий.

Ее можно повысить последовательными пассажами через восприимчивых лабораторных животных, а также путем трансформации, трансдукции, конъюгации и фаговой конверсии.

Ослабление вирулентности достигается путем воздействия на микроорганизм различных факторов: защитных

сил организма, антимикробных препаратов, высокой температуры, иммунных сывороток, дезинфицирующих веществ, пересевов с одной питательной среды на другую и т. д. Искусственное понижение вирулентности патогенных микробов широко используют при изготовлении живых вакцин, применяемых для специфической профилактики ряда инфекционных заболеваний.

Вирулентность микроорганизмов тесно связана с генетической функцией, в частности с аукотрофностью, при наличии у мутантных штаммов дефицита к двум факторам роста вирулентность утрачивается и не восстанавливается, а иммуногенная способность сохраняется.

Для характеристики патогенных микробов установлена единица вирулентности —  $DI_m$  (*Dosis letalis minima*), которая представляет собой наименьшее количество живых микробов, вызывающих в определенный срок смерть соответствующих лабораторных животных. Так как животные обладают индивидуальной чувствительностью к патогенному микробу то в целях более точной характеристики устанавливают минимальную смертельную дозу —  $DL$  (*Dosis certa letalis*, от которой должно погибнуть 100% взятых в опыт животных). Наиболее удовлетворяющая требованиям считается  $DI_{50}$  (доза, убивающая половину зараженных животных), использование которой обеспечивает наименьшую ошибку в оценке вирулентности патогенных бактерий и может служить объективным критерием по сравнению с другими единицами вирулентности.

Определенное количество патогенных бактерий, способное вызвать инфекционное заболевание, получило название инфекционной дозы патогенного микроорганизма.

Действие малых и больших доз микробов имеет большое значение в развитии инфекционного процесса, в продолжительности инкубационного (скрытого) периода, тяжести и исходе болезни.

При благоприятных условиях одна микробная клетка весом  $4 \cdot 10^{-13}$  г со скоростью деления 20 минут в течение 6 часов может дать потомство 250 000 особей, а через несколько часов количество микробов достигает многих мил-

лиардов, создающих огромную физиологическую нагрузку для тканей и органов инфицированного организма.

Вирулентность патогенных микроорганизмов связана с токсинообразованием, инвазивностью, капсулообразованием, агрессивностью и другими факторами.

### МИКРОБНЫЕ ТОКСИНЫ

По характеру образования микробные токсины подразделяют на экзотоксины и эндотоксины. К экзотоксинам относятся токсины, продуцируемые возбудителями ботулизма, столбняка, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, некоторыми видами шигелл, стафилококков и гемолитических стрептококков.

Экзотоксины освобождаются из клетки и поступают в окружающую их питательную среду. Они характеризуются резко выраженной токсичностью, действуют на восприимчивый организм в очень малых дозах. Экзотоксины обладают свойствами ферментов, гидролизующих жизненно важные вещества клеток тканей и органов. От момента введения экзотоксина в организм животного до начала заболевания проходит определенный скрытый период, который колеблется от нескольких минут (токсины стафилококков, *Clostridium septicum*) до нескольких часов и суток (ботулинический токсин). Длительный инкубационный период при ботулизме объясняется тем, что проникшие вместе с пищевыми продуктами споры палочки ботулизма прорастают и затем продуцируют экзотоксинами фармакологическим действием пораженном отдельных органов и тканей организма.

Активность экзотоксинов детерминируется определенными частями молекулы белка — активными центрами, которые представляют собой аминокислотные группы токсинов, блокирование которых формалином приводит к потере токсичности.

Дифтерийный токсин вызывает некроз тканей в месте введения, повреждает надпочечники и мышцу сердца, столбнячный токсин воздействует на двигательные нервные клетки и т. д.

При парентеральном введении экзотоксинов в организм они вызывают образование в крови специфических

веществ (антител), способных нейтрализовать эти же токсины.

По своей химической структуре экзотоксины принадлежат к веществам белковой природы. Они малоустойчивы к действию света, кислорода и температуры (разрушаются при  $60-80^\circ$  в течение 10-60 минут, при кипячении — мгновенно), в высушенном состоянии более устойчивы к высокой температуре, свету и кислороду; добавление к токсину сахара также повышает их устойчивость к нагреванию. Под действием 0,3-0,4% формалина и температуры  $38-39^\circ$  дифтерийный экзотоксин в течение 30 дней утрачивает свои токсические свойства и превращается в анатоксин.

Одни экзотоксины (дифтерийный, столбнячный и газовой анаэробной инфекции) разрушаются под влиянием пищеварительных ферментов, вследствие чего они являются безвредными при введении их через рот; другие (ботулинический, токсины *Clostridium perfringens* и патогенных стафилококков) не разрушаются в желудке и кишечнике и вызывают отравление организма при пероральном введении.

Силу действия токсинов определяют на чувствительных лабораторных животных по  $DI_m$  и  $DL_{50}$ . Например,  $DI_m$  дифтерийного токсина представляет собой минимальное его количество, которое при подкожном введении морским свинкам весом 250 г вызывает смерть на 4-е сутки.

Минимальная смертельная доза нативного дифтерийного токсина для морской свинки находится в пределах 0,002 мл, столбнячного токсина для белой мыши — 0,000005 мл, ботулинического токсина для морской свинки — от 0,00001 до 0,000001 мл.

За последние годы столбнячный, ботулинический и дифтерийный токсины были получены в очищенном виде. Очищают их различными методами: коагуляцией в изоэлектрической точке, многократным переосаждением трихлоруксусной кислотой при низкой температуре и рН 4,0, высаливанием сульфатом аммония, адсорбцией различными веществами.

Очищенные токсины характеризуются высокой токсичностью для чувствительных лабораторных животных. Так, например, в 1 мг дифтерийного

токсина содержится 40 000 000  $DI_m$  для морской свинки, в 1 мг ботулинического токсина — 1 000 000 000  $DI_m$  для белой мыши. Кристаллические токсины обладают еще большей токсичностью.

Возбудители брюшного тифа, паратифов, дизентерии, гонорей, менингита и многие другие патогенные грамотрицательные бактерии не продуцируют экзотоксинов, они содержат эндотоксины. Эндотоксины более прочно связаны с телом бактериальной клетки, менее токсичны, поражают организм в больших дозах, скрытый период у них исчисляется обычно часами, избирательное действие выражено слабо. По химической структуре эндотоксины относятся к фосфолипидо-полисахаридо-полипептидным комплексам. Они термоустойчивы; некоторые эндотоксины выдерживают кипячение и автоклавирование при  $120^\circ$  в течение 30 минут; под влиянием формалина и температуры обезвреживаются частично (табл. 5).

Токсины белковой природы вначале были получены из растений (рицин из семян клещевины, робин из коры акаций) и животных (змеиный яд).

Белковые токсины по характеру взаимоотношения с продуцирующими их клетками состоят из трех групп:

первая — токсины, содержащиеся в питательной среде; с помощью фильтрации их отделяют от бактериальных клеток. Такие токсины называют экзотоксинами, поскольку они выделяются клетками в окружающую их питательную среду, связь их с цитоплазмой менее прочная;

вторая — токсины, более тесно связанные с телами бактерий; их получают экстракцией слабыми кислотами или слабыми щелочами;

третья — токсины, которые очень прочно связаны с телами бактерий; для их экстрагирования клетки разрушают механическим воздействием, ультразвуком, повторным замораживанием и оттаиванием, перевариванием ферментами и химическими агентами. Вторая и третья группы представляют собой эндотоксины, к которым относится большинство бактериальных токсинов.

Большая часть белковых бактериальных токсинов катализирует определенные химические процессы, разрушает



Экзотоксины	Эндотоксины
Состоят из белковых веществ, обладают свойствами ферментов, некоторые получены в кристаллическом состоянии	Состоят из гликолипо-липидно-протеиновых комплексов, гликолипо-липидных соединений и полисахаридных специфических комплексов
Легко диффундируют из клетки в окружающую среду	Прочно связаны с телом бактериальной клетки
Высокотоксичны, характеризуются избирательным поражением некоторых органов и тканей	Менее токсичны, избирательное действие слабо выражено
Термолабильны	Термостабильны
При парентеральном введении вызывают образование вискоактивных антител (см. стр. 131) — антитоксинов	При парентеральном введении вырабатываются преципитины, лизины, опсонины, агглютинины, комплементсвязывающие антитела
Под действием 0,3—0,4% формалина и температуры 38—40° переходят в эндотоксины	Под действием формалина и температуры обезвреживаются частично

жизненно важные соединения, оказывают патогенное действие в ничтожно малых дозах, обладает скрытым периодом, подавляет защитные функции тканей. Некоторые бактериальные токсины имеют свойства **лецитиназы**. Так, например, *Clostridium perfringens* продуцирует **а-токсин**, обладающий свойствами экзотоксина (лецитиназа С), который способен расщеплять лецитин на фосфорилхолин и диглицерид. В клетке образуются мембраны типа лизосом, обладающих способностью синтезировать различные ферменты, в том числе и ферменты патогенности.

Некроз мышечной ткани вызывается в результате комбинации действия лецитиназы, коллагеназы и муциназы (гиалуронидазы). Коллагеназа и муциназа разрушают соединительную ткань, входящую в состав мышц, а лецитиназа растворяет лецитин мембран мышечных волокон. Гемолиз при газовой анаэробной инфекции происходит в результате лизиса лецитина стромы эритроцитов.

Бактериальные токсины характеризуются органотропностью (монотропностью и политропностью), вследствие которой токсигенные микроорганизмы обуславливают некроз тканей в очаге локализации возбудителя. Некротизирующее проявление токсинов для возбудителя имеет большое приспособительное значение: во-первых, токсины превращают живую и реактивную ткань в безвредный субстрат для патогенного микроба; во-вторых, некротизированная ткань защищает паразита

от воздействий на него защитных реакций макроорганизма.

Токсины рассматривают как ферментные яды, обладающие свойствами прекращать процессы обмена веществ. Эту точку зрения считают наиболее вероятной. Предполагают, что в процессе развития у сапрофитных бактерий, вступивших в длительный симбиоз с животными организмами, постепенно нарастала способность к выработке ферментов, облегчающих сожительство с тканями и повышающих их жизнедеятельность за счет хозяина. С течением времени в связи с закреплением паразитического образа жизни все более специализировались ферменты этих бактерий, в результате чего адаптивные ферменты превратились в ферментные яды — экзотоксины. Таким образом, можно считать, что токсические инфекции сформировались в более поздний период, им предшествовали простой паразитизм и заболевания септического порядка. Экзотоксины обладают способностью вызывать явление **потенцирования**, когда под влиянием смеси токсинов происходит более выраженная интоксикация организма. Особенно отчетливо проявляется потенцирующее действие токсинов клостридий газовой анаэробной инфекции, столбняка и стафилококков, коринебактерий дифтерии и стафилококков.

Некоторые белковые токсины (пневмококки, стафилококки, стрептококки и др.) вызывают гемолиз. Пневмококковый гемолизин освобождается из клеток при аутолизе. Внутривенное введение

его морским свинкам вызывает их смерть. При подкожном введении в малых дозах он обуславливает выработку в организме антител; токсин инактивируется холестерином, пепсином, панином, трипсином. Гемолитическую активность пневмококкового токсина определяют по степени гемолиза 1% взвеси эритроцитов; по физическим и химическим свойствам очищенный высокоактивный гемолизин относят к белковым токсинам. Механизм его действия на эритроциты не ясен. Одни исследователи рассматривают его как фермент, а эритроциты — как субстрат, другие отрицают ферментную природу гемолизина. Сходными свойствами с пневмококковым обладает стрептококковый гемолизин.

По характеру действия на эритроциты различают альфа- и бета-гемолизины. Микробы, продуцирующие альфа-гемолизин на кровяном агаре, вызывают образование зеленых или темно-зеленых колоний в результате изменения соединений железа эритроцитов. Бета-гемолизин растворяют эритроциты и при выращивании бактерий, продуцирующих бета-гемолизин, вокруг колоний образуются прозрачные зоны гемолиза.

Кроме того, ряд патогенных микробов продуцируют **гамма-гемолизин**, вызывающий гемолиз эритроцитов кролика, человека, морской свинки и характеризующийся малой устойчивостью к нагреванию. Обнаружен также **дельта-гемолизин** человека, который разрушает эритроциты человека и некоторых животных. Он выделяется, например, некоторыми патогенными штаммами стафилококков.

Стафилококки, стрептококки вырабатывают **лейкоцидины**, разрушающие полиморфноядерные лейкоциты. Патогенные штаммы стафилококка образуют **коагулазу**, вызывающую свертывание плазмы крови человека, лошади, кролика; коагулаза не свертывает плазмы крови морской свинки, крысы, курицы.

Бактерии пневмонии, озены, риносклеромы, протей, континентальные штаммы возбудителя чумы и др. продуцируют фермент **уреазу**, обладающую токсическим действием.

Токсичными свойствами наделены многие аминокислотные **декарбо-**

**ксилазы**, образуемые возбудителями газовой анаэробной инфекции и другими микробами.

Типичными ферментами-токсинами являются **лецитиназы**, подразделяющиеся на А, В, С. Лецитиназа А встречается в змеином, пчелином и скорпионовом ядах, лецитиназа В — в растениях, лецитиназа С — у многих патогенных микробов, особенно у некоторых возбудителей газовой анаэробной инфекции.

Некоторые микробы образуют токсические вещества: метиламин, диметиламин, гистамин, холин, нейрин и др. Ядовитые амины являются продуктами разложения бактериального белка, они могут накапливаться в испорченных продуктах и служить источником пищевых отравлений.

Ряд микроорганизмов продуцирует аммиак и вызывает аммиачную интоксикацию (*Clostridium histolyticum* и др.). Аммиак образуется в результате дезаминирования аминокислот.

#### ТОКСИНЫ РИККЕТСИИ И ВИРУСОВ

Токсины риккетсий представляют собой весьма лабильные вещества, тесно связанные с телами самих риккетсий. Они сравнительно быстро разрушаются вместе с гибелью риккетсий от действия формалина, нагревания при 56—60° в течение 30 минут.

Патогенные для человека вирусы также содержат токсические компоненты. Они были обнаружены у возбудителей гриппа, паротита и др. Эти токсины вирусов термолабильны, чувствительны к действию формалина и других веществ. Токсины риккетсий и вирусов легко нейтрализуются специфическими иммунными сыворотками.

Токсины обуславливают извращение обмена веществ, изменяют содержание адреналина и аскорбиновой кислоты. Под влиянием токсинов происходит глубокое угнетение такого важного звена обмена веществ, каким является окислительный цикл трикарбоновых кислот Кребса.

Как местные, так и общие проявления интоксикации сопровождаются морфологическими изменениями форменных элементов крови, состава белков, ферментов, серологическими (образованные антител), общеклиническими (тем-

пература, нервно-психические) нарушения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и др. Анатомические изменения характеризуются воспалительными процессами в лимфатических узлах или поражением определенных органов и тканей.

### ИНВАЗИОННЫЕ СВОЙСТВА ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

Вирулентные микробы характеризуются способностью проникать в ткани инфицированного организма.

Химическим анализом установлено, что значительная часть основного вещества соединительной ткани содержит полисахарид — гиалуроновую кислоту, обладающую способностью задерживать проникновение в ткань различных посторонних веществ, в том числе и патогенных микробов.

Этот защитный барьер соединительной ткани может быть преодолен вследствие разрушения гиалуроновой кислоты ядовитыми веществами животного, растительного и микробного происхождения. В 1928 г. Ф. Дюран-Рейнале установил, что при заражении кролика вирусом осповакцины (коровья оспа) инфекционный процесс значительно усиливается, если вместе с вирусом в кожу вводят водный экстракт яичка кролика, морской свинки или крысы. Позже было доказано, что факторы, обладающие способностью повышать проницаемость тканей, находятся в различных тканях и органах животных. Вещества, вызывающие повышение проницаемости тканей, называются факторами распространения.

Из различных тканей был выделен особый фермент, который гидролизует гиалуроновую кислоту. Некоторые факторы распространения сходны с этим ферментом, получившим название гиалуронидазы.

Факторы проницаемости характеризуются исключительно высокой активностью, действуют в очень малых дозах разрушаются при температуре 60° в течение 30 минут, обладают ферментативными свойствами.

К факторам распространения относят фибринолизин, продуцируемый гемолитическими стрептококками группы А

(стрептокиназа), патогенными стафилококками, клостридиями газовой анаэробной инфекции и др. Факторы распространения усиливают местное первичное действие патогенных микробов, поражающих соединительную ткань, способствуют развитию общей инфекции. Они были найдены у многих патогенных микроорганизмов: стафилококков, стрептококков, пневмококков, возбудителей газовой анаэробной инфекции, столбняка, дифтерии и др.

Влияние факторов распространения на характер течения инфекционного заболевания находится в определенной зависимости от вирулентности возбудителя. При слабой вирулентности таких микробов, как кишечная палочка, протей, фактор распространения усиливает тяжесть инфекционного процесса, если микробы вводятся в большом количестве. При высокой вирулентности возбудителя (микробактерии туберкулеза, пневмококк I типа) факторы распространения утяжеляют инфекционное заболевание при минимальном количестве бактерий, иногда в несколько особей.

### РОЛЬ КАПСУЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА В ВИРУЛЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ

Некоторые патогенные микроорганизмы (бацилла сибирской язвы, *Clostridium perfringens*, пневмококки, возбудители чумы и туляремии) обладают способностью образовывать капсулу в организме животных и человека. Есть микроорганизмы, которые продуцируют капсулу как в организме, так и на питательных средах (возбудители риносклеромы, оспы, пневмонии Фридендера). Капсулообразование обеспечивает микробам устойчивость против фагоцитоза и антител, увеличивает их инвазионные свойства. Так, например, не подвергаются фагоцитозу, в то время как бескапсульные варианты легко фагоцитируются.

Более высокая вирулентность капсультных микробов связана с токсическими веществами, заключенными в капсуле.

По химическому составу капсульное вещество состоит у одних видов микробов из сложных полисахаридов, у других — из протеинов. Оно может быть

неодинаковым у отдельных штаммов одного и того же вида и может быть сходным у разных бактерий. В капсульных полисахаридах имеются азотсодержащие или безазотистые соединения. Они наделяют микроорганизмы типовой специфичностью. У пневмококков II и III типа капсула представляет собой глюкозид целлобиуриновой кислоты в высокополимеризованном состоянии, у I и IV типа капсула содержит высокополимеризованные соединения аминокислот и органических кислот, у некоторых бацилл — полипептид у глютаминной кислоты, у сибиреязвенной бациллы — глюкопротеин.

### АГРЕССИВНЫЕ БАКТЕРИИ

Кроме токсигенности, инвазионности и капсулообразования, патогенные микробы обладают способностью выделять вещества, подавляющие защитные силы организма и усиливающие патогенное проявление многих возбудителей инфекционных болезней. О. Байль назвал их агрессивными. Природа и химический состав их еще не выяснены. Агрессины были обнаружены в перитонеальном и плевритическом экссудатах лабораторных животных, зараженных сибиреязвенными бациллами, пневмококками и другими микробами. Сами по себе агрессивны, освобожденные фильтрованием от бактерий и клеток экссудата, при введении животному являются безвредными, но при добавлении их к незначительной дозе микроба развивается смертельный инфекционный процесс, нередко заканчивающийся смертью животного.

Агрессины были обнаружены у возбудителей брюшного тифа, паратифов, холеры, сибирской язвы, дифтерии, чумы, туберкулеза, гноеродных заболеваний.

Вероятно, агрессивны представляют собой не одно, а несколько различных веществ, возникающих в процессах жизнедеятельности патогенных микроорганизмов (некоторые соединения поверхностных структур микробных клеток, продукты расщепления ДНК и РНК).

В. Браун с сотрудниками установили, что вирулентные бактерии вырабатывают в организме особое вещество, стимулирующее их рост и уничтожа-

ющее неvirulentные типы этих бактерий. Оно образуется бактериями из продуктов распада ДНК.

Из далеко не полностью перечисленных факторов видно, что вирулентность является множественным биологическим признаком, обусловленным хромосомными и внехромосомными генами (эписомами), детерминирующими выработку активных токсических веществ (экзотоксины, ферменты патогенности и др.), изменением клеточных оболочечных структур (капсулы, активные соединения, называемые антигенами) и некоторых особенностей метаболизма патогенных микроорганизмов, позволяющим им выживать в условиях непрерывно меняющейся среды макроорганизма.

Вирулентность — это динамическое свойство, которое находится под контролем мутационного процесса, постоянно происходящего как у возбудителя, так и у хозяина, и обеспечивает непрерывность отбора полезных для каждого из них изменений. Диапазоны вирулентности колеблются от абсолютного паразитизма до уровня сапрофитизма. Патогенные виды могут длительное время сосуществовать с макроорганизмом в виде латентных (скрытых) форм.

### МЕХАНИЗМ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Как известно, вирусы являются внутриклеточными облигатными паразитами. Механизм взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой представляет собой весьма сложный цикл (рис. 58). Он состоит из 5 фаз: 1) адсорбции вируса на поверхности чувствительных клеток; 2) проникновения в клетку вируса или его нуклеиновой кислоты, несущей функцию генетической информации; 3) блокирования клеточной информации; 4) синтеза вирусных компонентов; 5) выделения вирусов из клетки.

Адсорбция вируса, как предполагают, происходит в результате связывания его с рецепторами клетки, состоящими из мукополисахаридов или липопротеидов. Этот процесс продолжается в течение нескольких минут. Из восприимчивых клеток вирусы не освобождаются, в то время как нечувствительные клетки удерживают вирус непрочно. Некоторые авторы объясняют нечувствительность к вирусу отсутстви-

ем специфических рецепторов, без которых адсорбция не происходит. В отношении механизма проникновения вируса в клетки тканей или органов имеются разные точки зрения. Одни исследователи считают, что в клетку проникает полноценный вирус, состоящий из нуклеиновой кислоты и белка, путем пиноцитоза (виropексиса), когда вирион захватывается выпячиваниями цитоплазмы клетки хозяина; в дальнейшем развитии инфекционного процесса белок участия не принимает. Согласно другой точке зрения,

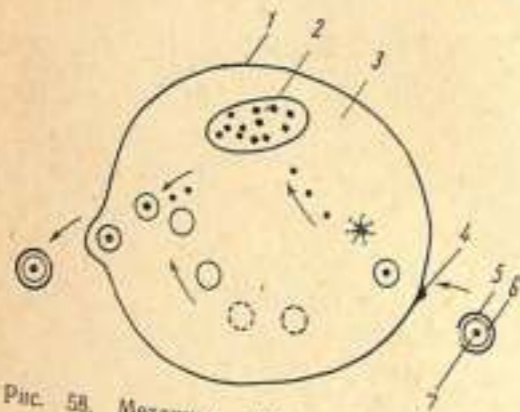


Рис. 58. Механизм взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой.  
1 — клетка; 2 — ядро клетки; 3 — цитоплазма; 4 — рецептор клетки; 5 — липидно-гликоидная оболочка вируса; 6 — белковая оболочка вируса; 7 — нуклеиновая кислота вируса.

ее рибосомами, в которых формируется нуклеопротеид, соединяющийся затем с липидами и полисахаридами клетки. Репродукция вируса совершается в цитоплазме инфицированной клетки. Таким образом, под влиянием вируса происходит избыточное накопление белка и нарушение координации клеточного синтеза, приводящего к гибели клетки. По данным других исследователей, продукция вирусной нуклеиновой кислоты совершается в ядре, а синтез белка — в цитоплазме. Некоторые вирусы (вирус простого герпеса, аденовирусы и др.) формируются в ядре инфицированной клетки. Зрелый вирус при выходе из клетки приобретает липидно-полисахаридную оболочку. Число вирионов, образующихся в одной клетке, колеблется от 10—50 при паротите и до 10 000 при полиомиелите.

Выделение вируса из клетки происходит по-разному. При одних вирусных заболеваниях выход вируса сопровождается разрушением клетки, при других — ни ядро, ни цитоплазма не дезинтегрируются. Цитопатический эффект характеризуется многообразием морфологических проявлений: повреждение ядра при аденовирусах, цитоплазмы — при гриппе, ядра и цитоплазмы — при полиомиелите и энцефалите.

Многие вирусы (возбудители кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, инфекционного гепатита, желтой лихорадки, краснухи, вирус Коксаки и др.) вызывают повреждение хромосомного аппарата — разрывы хромосом, фрагментацию, распыление их на мельчайшие участки, а также анеуплоидии (утери) хромосом определенных групп (1, 3, 17, 18, 21, 22 и др.).

Степень поражения, частота клеток с разрывами и другими повреждениями зависят от дозы и вирулентности вируса. Под влиянием обычных инфекционных доз у лиц с вирусными заболеваниями число клеток (лейкоцитов периферической крови и костного мозга) с поврежденными хромосомами повышается в 4—10 раз по сравнению с контрольными опытами.

Предполагают, что изменения хромосомного аппарата (разрывы, фрагментация и распыление) могут происходить в результате непосредственного внедрения нуклеиновой кислоты вируса в хро-

мосомы, вследствие мутационного действия вирусов и продуктов общего метаболизма клетки, нарушенного вирусом.

Кроме того, вирусные повреждения клетки могут привести к отдаленным последствиям: 1) стимуляции наследственных мутаций, обуславливающих возникновение специфических клонов; 2) образованию клеточных популяций, из которых формируются опухолевые клетки (эпидемии кори и других вирусных заболеваний способствуют увеличению заболеваемости лейкозами у детей); 3) повышению частоты хромосомных aberrаций, в частности трисомии по 21-й хромосоме (болезнь Дауна).

При опухолях, вызываемых вирусами (саркома Рауса, папиллома Шоупа и др.), характерным изменением является трансформация клеток (гиперплазия или чрезмерный рост ткани). Проявление вирусов при данных заболеваниях сопровождается неопластическим процессом, что приводит к образованию опухолей и некрозу клеток пораженной ткани.

Изучены механизмы хронических (персистирующих) вирусных инфекций, которые подразделяют на: 1) медленно развивающиеся инфекции с репродукцией вируса; 2) латентные инфекции, в развитии которых не возникает продукция полного вируса; 3) персистирующие инфекции, единственным прояв-

лением которых является последующая онкогенная (опухолевая) трансформация клеток.

Таким образом, в механизме вирусных инфекций происходит взаимодействие двух генетических систем — вирусной и клеточной; оно может закончиться образованием новых вирионов (продуктивная фаза), гибелью или приостановкой развития вирионов (абортивная фаза), взаимным приспособлением вируса и клетки (виrogenия), развитием неопластического процесса, при котором происходит интенсивный рост и размножение клеток (онкогенная функция вируса).

При целом ряде вирусных заболеваний установлена способность вирусов вызывать внутриклеточные изменения с образованием особого рода включений, локализованных только в цитоплазме (тельца-включения Гуаринери при оспе, Бабеша — Негри при бешенстве, Боллингера при куриной оспе, а также ящуре, бородавках человека) или только в ядре (при герпесе простом, ветряной оспе, полиомиелите, желтой лихорадке, клещевом весенне-летнем энцефалите, эпидемическом гепатите, кори), или в ядре и цитоплазме (при оспе). По своему составу тельца-включения весьма разнообразны, в большинстве из них заключены вирусные частицы. Некоторые тельца-включения служат диагностическим признаком.

## РОЛЬ МАКРООРГАНИЗМА, ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И СОЦИАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Возникновение инфекционного заболевания зависит от реактивности человеческого организма, наличия необходимых возбудителю веществ, состояния иммунитета, качества и количества возбудителя, влияний внешней среды и социальных условий.

В зависимости от соотношения этих факторов инфекционный процесс может закончиться гибелью возбудителя, гибелью хозяина или установлением взаимной адаптации между хозяином и паразитом.

Проникновение в организм возбудителя не всегда влечет за собой заболевание; во многих случаях оно ограни-

чивается кратковременным инфицированием без проявления болезни или относительно длительным носительством (пневмококк, аденовирусы, энтеровирусы, вирус герпеса, малярийные плазмодии, *Entamoeba histolytica*).

Реактивность организма человека, его иммунобиологическая готовность обезвредить патогенный микроорганизм находятся в тесной связи с внешней средой, условиями жизни и быта, характером труда и питания, санитарно-гигиеническим и общекультурным уровнем и многими другими факторами.

Состояние макроорганизма, его резистентность имеют решающее значение

в возникновении, течении и исходе инфекционного заболевания.

На восприимчивость определенное влияние оказывают пол и возраст. Например, во время менструации, беременности и родов женский организм становится более чувствительным, в частности, к стрептококковым заболеваниям.

Устойчивость ко многим инфекционным заболеваниям детей в возрасте до 6 месяцев связана со слабо развитой у них центральной нервной системой, а также с наличием материнского иммунитета. Вместе с тем было установлено, что по отношению к некоторым инфекционным болезням (дизентерии, стафилококковые, стрептококковые заболевания, болезнь Коксаки, колиэнтериты) дети являются более восприимчивыми, чем взрослые. Различная возрастная резистентность к инфекционным заболеваниям зависит от характера обмена веществ, функций органов внутренней секреции и особенностей иммунитета.

На повышение восприимчивости к инфекционным болезням оказывают влияние такие факторы, как характер питания (общее голодание, недостаток белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов), переутомление, охлаждение, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия труда и быта, а также различные соматические заболевания, хронические отравления и нарушения нормальной деятельности центральной нервной системы.

Общее голодание сопровождается обострением туберкулеза, дизентерии, фурункулеза и других заболеваний. В результате голодания утрачивается не только индивидуальный, но и видовой иммунитет. При голодании голуби становятся восприимчивыми к сибирской язве, к которой они в нормальном состоянии устойчивы. Понижение резистентности у животных отмечается не только вследствие общего голодания, но и от недостатка отдельных составных частей пищи: белков, жиров, углеводов. Голодание сопровождается нарушением белкового обмена, что приводит к уменьшению синтеза иммунных глобулинов (антител), снижению активности фагоцитов.

Большое влияние на восприимчивость к инфекционным болезням оказывают

гиповитаминозы. Недостаток витамина А обуславливает подавление фагоцитоза, появление катаров слизистых оболочек глаз и приводит к керофтальмии, способствует развитию кожных поражений, бронхопневмоний, гриппа, острых катаров верхних дыхательных путей; дефицит витамина В<sub>1</sub> вызывает повышенную восприимчивость к депре, ряду патогенных и условно патогенных микробов; гиповитаминоз С способствует понижению сопротивляемости к туберкулезу, дифтерии, стрептококковым, стафилококковым, пневмококковым и другим заболеваниям.

Весьма важен тот факт, что при многих инфекционных болезнях в результате губительного действия лечебных препаратов на нормальную кишечную микрофлору, обеспечивающую организм витаминами группы В, развиваются гиповитаминозы.

За последние годы уделяется большое внимание вопросам изучения минерального обмена. Дефицит железа, кальция, магния, меди, йода, марганца, бора, кобальта, молибдена приводит к нарушению обмена веществ, понижению сопротивляемости организма и повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Микроэлементы в малых количествах способны повышать защитные свойства макроорганизма, в частности фагоцитарную активность лейкоцитов. Они нормализуют нарушенные биохимические процессы, способствуют выработке антител, синтезу компонентов, обладают детоксикационным действием.

Физическое и умственное переутомление, связанное с неравномерным распределением рабочего времени и нарушением режима жизни, вызывает ослабление защитных механизмов против многих инфекционных заболеваний.

Охлаждение понижает устойчивость организма в отношении патогенных и условно патогенных микробов, способствует развитию пневмоний, катаров верхних дыхательных путей и других заболеваний. Л. Пастер доказал, что охлаждение вызывает у кур нарушение видового иммунитета к сибирской язве. Птицы при повышенной температуре внешней среды поги-

бают от аутоинфекции, вызываемой аспергиллами.

Охлаждение, а также перегревание тела животных влекут за собой нарушение биокаталитических реакций, ослабление организма и понижение иммунитета к инфекционным болезням. Известно, например, что острые катары чаще наблюдаются в осенне-зимний период, в то время как колиэнтериты, болезнь Коксаки, ЕСНО — в летний.

Действие солнечных лучей на организм зависит от длины волны, интенсивности и длительности облучения. Наблюдения показывают, что солнечный свет благоприятно действует на организм и в значительной степени повышает резистентность к инфекционным заболеваниям. Однако в ряде случаев длительное и интенсивное облучение сопровождается понижением устойчивости человеческого организма к ряду патогенных микробов. Например, весенние рецидивы малярии отмечаются у людей, инфицированных плазмодиями и подвергающихся интенсивной солнечной радиации.

Плохие санитарно-гигиенические условия труда и быта оказывают неблагоприятное влияние на организм человека.

Несмотря на то что на каждого человека приходится 2,5 млн. тонн воздуха в результате интенсивного загрязнения его в больших городах и промышленных центрах за последние годы люди все больше стали страдать заболеваниями дыхательных путей. Это приводит к дальнейшему распространению хронических болезней (рак легких, эмфизема, астма и др.). Отравленный воздух оказывает губительное действие не только на животных, но и на растительный мир. Недостаток кислорода в помещении, избыток углекислоты и других вредных газов вызывают хроническое отравление, благоприятствуют развитию туберкулеза. Наличие в воздухе пыли, содержащей большое количество силикатов, нарушает целостность слизистых оболочек дыхательных путей и увеличивает возможность инфицирования микроорганизмами, приводит к заболеваниям туберкулезом, актиномикозом, аспергиллезом, аллергическим и другими болезнями. Ограничение инсоляции также вызывает нарушения деятельности организма и спо-

собствует развитию соматических и инфекционных заболеваний.

Наряду с вредными внешними факторами на восприимчивость к инфекционным болезням огромное влияние оказывают различные соматические болезни (диабет, расстройства органов внутренней секреции, болезни сердечно-сосудистой системы, печени, почек, хронические отравления алкоголем, никотином и другими ядами).

В сохранении постоянства внутренней среды организма большую роль играет гипофизарно-адреналовая система, стимуляция которой обуславливается действием самых разнообразных раздражителей: механическая травма, холод, тепло, ультрафиолетовая и ионизирующая радиация, микроорганизмы и др. В результате избытка, недостатка или ненормальной комбинации таких гормонов, как соматотропный гормон (СТГ), адренотропный гормон (АКТГ) могут возникнуть различные нарушения функций организма (см. стр. 138). Так, например, кортизон угнетает воспалительную реакцию и, следовательно, способствует развитию инфекционного процесса; соматотропный гормон, наоборот, активизирует воспалительный процесс, оказывает противомикробное действие.

Особого внимания заслуживает нарушение нормальной деятельности центральной нервной системы.

Как известно, возбудители инфекционных болезней представляют собой чрезвычайно биологические раздражители.

В практике экспериментальных заражений, главным образом нейротропными возбудителями, давно было замечено, что введение заразного материала в мозг сопровождается наибольшим количеством смертельных исходов.

Психические расстройства также снижают регулируемую функцию центральной нервной системы. Больные в психиатрических больницах чаще заболевают инфекционными болезнями.

Под влиянием различных народных бедствий (голод, войны, землетрясения, наводнения) инфекционные заболевания принимают массовое распространение, сопровождаются высокой смертностью и инвалидностью.

Таким образом, инфекционный процесс проявляется в единстве биологических и социальных факторов. Уровень заболеваемости, тяжесть клиниче-

## ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Развитие инфекционного процесса складывается из инкубационного и продромального периодов, разгара болезни и периода выздоровления (реконвалесценции).

С момента внедрения патогенного микроба до начала первых признаков заболевания проходит определенный промежуток времени, получивший название инкубационного периода. Длительность этого периода неодинакова при различных заболеваниях (при холере, токсикоинфекциях, чуме) до нескольких месяцев и лет (при лейшманиозе, лепре).

Продолжительность инкубационного периода зависит от степени общего и специфического иммунитета человеческого организма, его реактивности, сенсibilизации (повышенной чувствительности), влияния вредных факторов внешней среды и социальных условий жизни, дозы и вирулентности возбудителя.

Во время инкубационного периода происходит размножение и накопление микробов и их ядов, суммация возникающих раздражений, повышение реактивности организма человека к возбудителю и его токсинам. Заражение может закончиться развитием болезни. Заболевание не возникнет, если организм окажется способным активно мобилизовать свои защитные силы и обезвредить внедрившийся в него возбудитель.

За инкубационным периодом при некоторых болезнях наступает продромальный период (период предвестников болезни), во время которого обычно отсутствуют характерные для данной болезни симптомы и развиваются неспецифические, общие для

## ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

В ходе развития инфекционного процесса микробы из первичного очага могут поступать в кровь и разноситься

скового течения болезни и смертность переходят в тесной зависимости от действия основных экономических законов общественных формаций.

многих болезней признаки (недомогание, потеря аппетита, слабость, иногда субфебрильная температура), за исключением кори (красные пятна на слизистой оболочке рта, пятна Филатова), натуральной оспы (продромальная сыпь на лице и конечностях).

В период разгара болезни инфекционный процесс, достигнув высокой интенсивности, держится на этом уровне определенное время, неодинаковое при различных инфекциях. При благоприятном течении болезни переходит в стадию выздоровления, причем в одних случаях болезнь заканчивается кризисом — быстрым понижением температуры, сопровождающимся потоотделением и нередко явлениями сосудистого коллапса; в других случаях выздоровление характеризуется лизисом — постепенным понижением температуры и ослаблением явлений болезни.

Наиболее типичными признаками инфекционной болезни являются лихорадка, воспаление, поражение центральной и вегетативной нервной системы. Кроме того, наблюдают функциональные и органические нарушения со стороны органов дыхания, пищеварения, мочеиспускания, а при некоторых инфекциях кожные изменения в виде различных сыпей.

Воспалительная реакция регулируется гормональной системой (гипофизарно-адреналовой системой). При освобождении АКГ и кортикоидов (гормонов надпочечников) наступает торможение воспалительных процессов. Выработка гипофизом X-фактора и выделение противовоспалительных кортикоидов типа дезоксикортикостерона вызывает увеличение воспалительного потенциала во всем организме.

## МИКРОБОВ В ОРГАНИЗМЕ

по всему организму. Такое состояние называют бактериемией, а при вирусных заболеваниях — вирусемией.

и м е й. Бактериemia бывает при брюшном тифе, паратифах, бруцеллезе и других заболеваниях.

При целом ряде инфекционных заболеваний может возникнуть состояние сепсиса, или септицемии (от греч. septis — гнилостный, haima — кровь), с наводнением микробами многих органов и тканей организма (сибирская язва, чума, гноеродные и другие септические заболевания). Сепсис характеризуется не только наличием в органах и тканях патогенных микробов и бактериальных токсинов, но и реактивными явлениями, сопровождающимися воспалением и дегенерацией клеток. Характерной чертой сепсиса является то, что он протекает при одной и той же клинической картине независимо от вида возбудителя, что затрудняет установление диагноза болезни по клиническому течению. Септический процесс, приводящий к образованию гнойных очагов в различных органах и тканях, называется септикопиемией.

## ФОРМЫ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

По своему проявлению инфекции подразделяются на острые и хронические, явные и скрытые, смешанные и вторичные.

Острые инфекции характеризуются внезапным началом и сравнительно кратковременным течением (грипп, корь, скарлатина, сыпной и возвратный тифы). К болезням с хроническим или затяжным течением относят малярию, туберкулез, сифилис, лепру, бруцеллез, амебиаз, токсоплазмоз, иногда дизентерию и др.

Некоторые инфекционные болезни могут протекать атипично, скрыто, без клинических проявлений. Такие формы инфекции называют латентными, при которых возбудитель длительное время может находиться в тканях или органах, не вызывая клинически выраженных ответных реакций макроорганизма. Наиболее часто в скрытой форме протекает туберкулез. Инфицированность туберкулезными бактериями во много раз превышает заболеваемость. При неблагоприятном воздействии факторов внешней среды скрытая форма переходит в явную. В некоторых слу-

Некоторые патогенные (токсигенные) микробы (возбудители столбняка, ботулизма, дифтерии) обуславливают состояние токсинемии.

Бактериemia, септицемия, септикопиемия и токсинемия иногда сопровождаются различными изменениями тканей и, в частности, кожи (сыпь различной морфологии).

Патогенез инфекционного процесса (механизм возникновения и развития болезни) зависит не только от массы бактериальных тел и токсинов, но и от суммы вызванных ими раздражений.

В период зимней спячки грызунов — сурков, тарбаганов, сусликов, хомяков, летучих мышей — замедляются все жизненные процессы, наступает физиологическая депрессия и ареактивность всех тканей и органов: это обуславливает устойчивость животных к заражению патогенными для них возбудителями и выносливость к действию на них различных токсинов.

чаях скрыто протекают герпес, малярия, менингит, полиомиелит и др.

Бессимптомную форму инфекции Ш. Николь назвал инанпаратной; при ней отсутствуют клинические признаки и вместе с тем происходит размножение возбудителя. Инанпаратная инфекция представляет собой острое заболевание, которое заканчивается выздоровлением в определенный срок и исчезновением возбудителя из организма.

В связи с широким и многолетним применением различных препаратов для специфической терапии и профилактики инфекционных болезней все чаще стали регистрироваться атипичные формы большинства заразных заболеваний, которые трудно поддаются распознаванию, что влечет за собой нерациональное лечение и недостаточную организацию противоэпидемических мероприятий. Образование у многих возбудителей фильтрующихся форм, L-форм и других наследственных и ненаследственных изменений приводит к снижению патогенности и вирулентности их, повышению цитопатического и аллергического дей-

ствия, устойчивости к антибиотикам и другим лечебным препаратам. Заболевания, вызванные атипичными формами возбудителей, характеризуются латентным и хроническим течением болезни, сопровождаются рецидивами и обострениями.

Одну из форм взаимоотношения между патогенным микроорганизмом и организмом человека или животного без проявления явной болезни представляет и к р о б о н о с и т е л ь с т в о. Возможность носительства возбудителей инфекционных болезней доказана лишь в относительно невосприимчивом организме. По специфичности действия носительство имеет много общего с самим инфекционным процессом. При одних инфекционных заболеваниях вырабатывается напряженный и длительный иммунитет, который исключает носительство (корь, натуральная оспа, ветряная оспа и др.). При других болезнях в период реконвалесценции может иметь место носительство, различное по частоте и длительности (холера, брюшной тиф, паратифы, дизентерия, скарлатина, дифтерия, менингит, малярия, энцефалит, полиомиелит и др.). Носительство длительно до 3 месяцев принято считать острым, а дольше этого срока — хроническим. Длительное носительство описано при брюшном тифе, холере, вызываемой вибрионами Эль Тор.

Носительство возможно и у здоровых лиц, контактировавших с больными дифтерией, менингитом, брюшным тифом, холерой, амёбиазом, энцефалитом и полиомиелитом.

Когда происходит заражение не одним видом возбудителя, а двумя и больше, говорят о с м е ш а н н о й и н ф е к ц и и.

или (корь и скарлатина, корь и туберкулез). Если инфекционный процесс вызывают микроорганизмы, измененные под влиянием одного или нескольких сочленов паразитоценоза, такое состояние называют п а р а н и ф е к ц и е й.

В ряде случаев инфекция вызывает ослабление организма, который становится подверженным заболеванию другими болезнями.

Так, например, после гриппа или кори развивается воспаление легких, вызванное бактериальной микрофлорой. В таких случаях речь идет о в т о р и ч н о й и н ф е к ц и и.

Различают очаговую и генерализованную инфекцию. Например, при заражении стафилококком инфекционный процесс может обусловить фурункулез, при проникновении возбудителя в кровь развивается сепсис. Чередование очаговой и генерализованной инфекции наблюдают при туберкулезе, сифилисе.

Р е и н ф е к ц и я — это повторное заражение тем же видом микроба, который вызвал заболевание, завершившееся выздоровлением (гонорея, сифилис и др.).

С у п е р и н ф е к ц и я — повторное заражение тем же микробом организма, у которого не закончилось основное заболевание. Суперинфекцию наблюдают при многих инфекционных заболеваниях, протекающих в острой и хронической форме.

Р е ц и д и в — возврат симптомов того же заболевания (возвратный, брюшного тифа, паратифа и др.). В возникновении рецидивов определенное значение имеет низкий уровень иммунологической активности организма в период болезни и выздоровления.

## О НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Большинство исследователей исключают возможность у человека наследственной передачи инфекционных болезней, обусловленной инфицированными половыми клетками. Вместе с тем точно установлена возможность передачи за-

разных болезней от больной матери плоду через плаценту (стафилококковые заболевания, сифилис, брюшной и возвратный тифы, токсоплазмоз, инфекционный гепатит и др.) и во время родов (бленнорея новорожденных). От роди-

телей потомству могут передаваться инфекции, вызываемые вирусами.

В развитии инфекционных болезней бесспорную роль играют механизмы наследственной невосприимчивости, которые обуславливаются дефицитом в макроорганизме необходимых субстратов для размножения возбудителя и избирательной специфичностью ферментов возбудителей в отношении веществ тканей и органов людей с разными группами крови. Многочисленные ингибиторы — вещества, препятствующие развитию патогенных микроорганизмов, находящиеся в разных тканях и органах, передаются из поколения в поколение. Они наделены макроорганизм защитным действием против возбудителей и их токсических продуктов.

По характеру инфекционные болезни подразделяются на экзогенные и эндогенные. При экзогенных заражениях возбудитель проникает в макроорганизм извне — от больных носителей, а также через зараженные ими пищевые продукты, воду, предметы, воздух, почву и т. д. Эндогенные заболевания (аутоинфекции) возникают в результате активирования собственных микробов (микрофлоры) жи, слизистых оболочек, дыхательного и пищеварительного тракта, нарушения относительного постоянства внутренней среды макроорганизма, воздействия внешних факторов и социальных условий.

Состояние аутоинфекции — довольно широко распространенное явление. При охлаждении микрофлоры верхних дыхательных путей вызывает различного рода воспалительные процессы. Довольно часто наблюдают разлитие герпеса, вирус которого в организме при нормальных условиях инактивен, но при охлаждении, менструации, нарушении пищевого режима вызывает инфекционный процесс. Определенную роль играет в активировании нормальной микрофлоры лучевая болезнь, сопровождающаяся явлениями бактериемии.

Облучение снижает бактерицидные свойства крови, уменьшает выработку антител, подавляет фагоцитарную активность продуктами распада тканей,

снижает сопротивляемость. К аутоинфекциям относят назофарингит, ангины, аппендицит, конъюнктивит, гнойничковые поражения кожи, отиты, холециститы, остеомиелит и др.

Под влиянием остро протекающих воспалительно-некротических процессов в сыворотке крови больных появляется С-реактивный белок (см. стр. 128), который образуется в результате распада тканей при воспалении, некрозе, в частности при инфаркте миокарда, опухолях. Обнаружение этого белка позволяет дифференцировать ряд острых воспалительных заболеваний и некротических процессов. Первичное заражение при таких заболеваниях, как туберкулез, бруцеллез, является экзогенным, но возбудитель длительное время может находиться в организме, не вызывая заболевания; с наступлением неблагоприятных для макроорганизма условий скрывается, латентная, форма болезни переходит в типичную, вызывая рецидивы.

Интенсивность распространения инфекционных заболеваний. По степени распространения инфекционные болезни могут быть спорадическими (отдельные заболевания, наблюдаемые в данной местности на протяжении определенного отрезка времени).

Значительное превышение уровня спорадической заболеваемости данной болезнью носит название эпидемии (или эпизоотии — среди животных). Когда эпидемия достигает необычайно больших размеров в той или другой стране или охватывает целые страны и даже континенты, то ее называют п а н д е м и е й. В VI и XIV веках наблюдались пандемии чумы. С 1817 по 1925 г. было 6 пандемий холеры, а с 1961—1963 гг. началась 7-я пандемия этой болезни. В 1918—1919 гг. весь мир охватила пандемия гриппа, от которой погибло 20 млн. человек.

Кроме того, существует особая форма распространения инфекционных заболеваний — э н д е м и я, когда заразные болезни длительно сохраняются в какой-либо местности (желтая лихорадка, клещевые и комариные энцефалиты, клещевые риккетсиозы, геморрагические лихорадки, лейшманиозы, москитная лихорадка, туляремия, амёбиаз и др.). В противоположность эндемическим заболеваниям известны экзоти-

ческие инфекционные болезни, которые завозятся из других стран (натуральная оспа, холера и др.).

Показатель заболеваемости инфекционной болезнью исчисляются количеством заболевших в течение года на 10 000 или 100 000 населения; смертность определяется числом умерших от данной болезни на 100 000 населения; летальность выражается в процентах (число умерших на 100 заболевших).

Благодаря успехам в области борьбы с инфекционными болезнями за 50 лет Советской власти было сохранено более 5 млн. жизней людей. Смертность в Европе снизилась за последние 100—150 лет в 2—2,5 раза, в Советском Союзе — более чем в 4 раза. Средняя продолжительность жизни в 28 странах мира составляет 70—75 лет. За последние 50 лет она возросла в США в 1,5 раза, в СССР — в 2,2 раза.

Смертность от заразных болезней в 1967 г. по сравнению с 1913 г. уменьшилась в 13,5 раза. По причинам смертности инфекционные болезни занимают пятое место после сердечно-сосудистых расстройств, рака и других злокачественных опухолей, сосудистых повреждений центральной нервной системы и заболеваний дыхательных путей.

Издалека не полно приведенных данных очевидно, какой огромный прогресс совершила медицинская наука в борьбе с инфекционными болезнями.

## УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Под термином «иммунитет» (от лат. *immunitas* — освобождение от да-ни, избавление от чего-либо) подразумевают защиту организма человека от вредных воздействий физических, химических и биологических агентов и социальных условий, нарушающих нормальную жизнь людей. В инфекционной патологии иммунитет — это невосприимчивость организма к патогенным микробам, их ядам или другим каким-либо чужеродным веществам.

Иммунитет представляет собой сложный комплекс физиологических защитных реакций, которые определяют относительное постоянство внутренней среды макроорганизма, препятствуют развитию инфекционного процесса или ин-

К сожалению, в наш век действуют противоположные разуму и природе человеческой силы, интенсивно создаются чудовищные средства уничтожения людей химическими и бактериологическими видами оружия. На фабриках смерти изготавливаются кристаллические токсины, весьма вирулентные бактерии и вирусы; эти предприятия щедро финансируются, в них довольно широко используются достижения микробиологии, вирусологии, биохимии, генетики.

Советские ученые обратились ко всем ученым и к миллионам людей нашей планеты с призывом запретить производство и применение химического и бактериологического оружия. Всех честных людей мира глубоко возмущают утверждения адвокатов империалистических государств и их блоков о якобы «гуманности», «мгновенности» и «бескровности» химического и бактериологического оружия. Советский Комитет защиты мира от имени миллионов наших соотечественников потребовал поставить вне закона оружие массового уничтожения.

Жизнь требует разумного использования достижений науки и техники для разработки более эффективных методов и средств борьбы с еще многочисленными страданиями человечества, создание наилучших условий труда и быта людей, обеспечивающих увеличение продолжительности жизни.

токсикации и обладают способностью восстанавливать нарушенные функции организма.

В процессе эволюции организмы выработали способность весьма точно дифференцировать «свое» и «чужое», благодаря чему и обеспечивается защита от внедрения в них чужеродных белков, в том числе и патогенных микроорганизмов.

Невосприимчивость к инфекционным болезням зависит от многих причин, объединенных под названиями «резистентность» и «иммунитет». Под резистентностью понимают неспецифическую устойчивость организма к действию патогенных факторов: механических (травма, укачивание), физических

(барометрическое давление, охлаждение, перегревание, лучистая энергия, ионизирующая радиация), химических (недостаток кислорода, избыток углекислоты, действие отравляющих веществ, медикаментозных средств, ядов химического и бактериального происхождения), биологических (патогенные простейшие, грибы, бактерии, риккетсии, вирусы).

Возможна резистентность всего организма и отдельных его систем, хотя между ними существует взаимная зависимость. Резистентность связана с анатомо-физиологическими и генетическими особенностями организма, развитием центральной нервной системы, эндокринных желез; она зависит от филогенетического уровня животного, индивидуального и функционального состояния организма, а у человека и от социальных факторов. Психические травмы предрасполагают к соматическим и инфекционным заболеваниям, хроническое голодание и авитаминозы приводят к снижению резистентности, опьянение алкоголем, никотином, умом, кокаином и другими наркотиками отрицательно влияет на резистентность людей.

В основе механизмов наследственной устойчивости к инфекционным заболеваниям лежат отсутствие в организме субстратов, необходимых для размножения возбудителя, наличие веществ, блокирующих патогенные агенты, способность синтезировать различные ингибиторы и иммуноглобулины в ответ на внедрение патогенных микробов.

Многочисленными наблюдениями было установлено, что люди, перенесшие некоторые инфекционные болезни, не заражались при уходе за больными этой же болезнью.

В традициях и быте древних народов значительное место отводилось профилактическим мерам, в том числе и прививкам против различных болезней. Так, например, жители Восточной Африки с незапамятных времен успешно применяли вакцинацию против укуса ядовитых змей. В качестве вакцины они использовали змеиный яд, заключенный в пасту из растений. Паста, введенная в кожные крестообразные насечки вакцинируемого, вызвала длительное воспаление и, постепенно всасываясь, способствовала выработке имму-

нитета против смертельных укусов змей. Повторные прививки производили через несколько лет.

Африканцы воспроизводили иммунитет против клещевого возвратного тифа путем естественной иммунизации — они подвергались укусам клещей, в организме которых длительное время, как теперь установлено, сохраняется возбудитель.

Народы Мавритании (Северо-Западная Африка) предохраняли свои стада против эпизоотической плевропневмонии рогатого скота путем прививок (кожных насечек) с помощью книжала, предварительно погруженного в легкое быка, павшего от этой инфекции. Метод этот стал известен в Европе с 1773 г. и широко применялся скотоводами Англии и Голландии.

В Юго-Восточной Азии за 2000—3000 лет до н. э. прививали детей против оспы, иранцы вводили в кожные насечки высушенные и растертые в порошок оспенные корочки, черкесы и грузины делали внутривенные уколы иглами, смоченными в оспенном заражном материале.

Однако народные способы воспроизведения невосприимчивости к инфекционным болезням путем заражения не всегда сопровождались успехом, нередко были случаи типичных заболеваний после такого рода прививок.

Среди некоторых народов в глубокой древности для борьбы с оспой существовал обычай заставлял детей, у которых имелись кожные ссадины на руках, доить коров, пораженных коровьей оспой.

Указанный способ был также давно известен в Англии, Франции, Германии.

Э. Дженнер узнал о прививках против оспы от крестьян. В течение 25 лет он проверял их и в 1798 г. опубликовал свое открытие. Однако только через 100 лет после работ Э. Дженнера и мунтология обогатилась собственной методикой, построенной на научных трудах Л. Пастера.

Л. Пастером и его учениками был найден метод ослабления возбудителей куриной холеры, сибирской язвы и бешенства и доказана возможность применения их для специфической иммунизации. Ослабленные микробы получили название вакцин, а сам метод стал

называются вакцинацией (иммунизацией).

На протяжении последних 90 лет вопросы иммунитета приобрели не только медицинское, но и общепромышленное значение. Иммунологические методы используются в распознавании инфекционных заболеваний, в судебной медицине и санитарно-гигиенической практике, в производстве высокоэффективных препаратов, применяемых для терапии и профилактики заразных болезней, в установлении эволюции и генетических связей среди растительных и животных видов, в разработке методов пересадки органов и тканей.

В результате многочисленных исследований в области иммунитета были сформулированы основные положения

приобретенной невосприимчивости, в основу которой легли работы Л. Пастера, И. И. Мечникова и многих других ученых.

И. И. Мечников создал биологическую теорию иммунитета как систему защитных реакций, сформировавшихся в процессе эволюции животного мира, борьбы за существование и естественного отбора.

Современный период в развитии иммунологии характеризуется тем, что механизмы иммунитета рассматриваются как совокупность всех физиологических реакций макроорганизма, непосредственно связанных с внедрением возбудителя и продуктов его жизнедеятельности.

## ВИДЫ И ФОРМЫ ИММУНИТЕТА

Современная классификация подразделяет иммунитет по его происхождению на два вида: 1) видовой (наследственный) и 2) приобретенный.

Видовой иммунитет, или генетическая устойчивость, представляет собой невосприимчивость некоторых видов животных к болезням, поражающим другие виды. Видовой иммунитет передается наследственным путем от одного поколения другому. Примером видовой невосприимчивости может служить невосприимчивость людей к чуме рогатого скота, куриной холере, инфекционной анемии лошадей. С другой стороны, животные не болеют многими инфекциями человека: брюшным тифом, скарлатиной, сифилисом, корью и т. д.

Видовой иммунитет является следствием длительной эволюции взаимоотношений макроорганизма и патогенного микроорганизма. Он зависит от тех биологических особенностей данного вида организмов, которые сформировались в процессе исторического развития в ходе естественного отбора, изменчивости и генетической адаптации к условиям внешней среды.

Приобретенный иммунитет подразделяется на естественный и искусственный. Естественный иммунитет в свою очередь делится на: 1) активный после перенесения заболевания (постинфекционный) или скрытой инфекции, или многократных инфи-

цированных без клинически выраженного заболевания; 2) пассивный иммунитет новорожденных (материнский, плацентарный), т. е. иммунитет, которым обладают новорожденные дети, приобретаемый от матери в период внутриутробного развития через плаценту в процессе онтогенеза. Продолжительность иммунитета новорожденных велика. К 6 месяцам это иммунное состояние исчезает и дети становятся восприимчивыми ко многим инфекциям (корь, дифтерия, скарлатина и др.). Искусственный иммунитет воспроизводится путем активной или пассивной иммунизации (см. Гуморальный иммунитет).

Различают тканевый, гуморальный и функциональный иммунитет, которые взаимно связаны между собой.

### КЛЕТОЧНЫЙ И ТКАНЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

Это такая форма невосприимчивости, или физиологической устойчивости, которая включает защитные свойства, связанные с фагоцитозом, барьерными функциями кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов и других тканей и органов.

#### Фагоцитоз

Наиболее древней формой иммунитета является фагоцитоз, который представляет собой защитное приспособление,

выражающееся в явлении захватывания и переваривания фагоцитами посторонних частиц, в том числе бактерий и остатков разрушенных клеток.

Явление фагоцитоза имеет большое значение в защитных реакциях наследственного и приобретенного иммунитета.

И. И. Мечников установил, что амёбидные клетки мезодермы у прозрачных морских животных способны заглатывать различные инородные вещества и переваривать их.

Более четверти века И. И. Мечников и его ученики накапливали факты, подтверждающие защитную роль фагоцитоза при заражении позвоночных животных патогенными микробами. Это дало возможность установить в эволюции и филогенезе клеток связь между пищеварением и фагоцитозом.

Клетки, способные осуществлять фагоцитоз, И. И. Мечников подразделил на микрофаги и макрофаги.

К микрофагам принадлежат гранулярные лейкоциты — нейтрофилы, эозинофилы и базофилы; из них только нейтрофилы обладают выраженной способностью к фагоцитозу. Эозинофилы и базофилы характеризуются слабой фагоцитарной активностью, хотя этот вопрос еще недостаточно изучен.

Фагоцитоз происходит и при участии макрофагов, подвижных (моноциты крови, клетки лимфатических узлов и селезенки, полибласты, гистиоциты и др.) и неподвижных (клетки селезенки, лимфатической ткани, эндотелий кровеносных сосудов и пр.).

Регуляция всех клеток осуществляется системой структур (митохондрии, рибосомы, лизосомы и др.), некоторые из них реализуются в процессах клеточного иммунитета.

В механизме фагоцитарной реакции большое значение придается лизосомам (трехслойные структуры, имеющие овальную форму), продуцирующим ферменты, обладающие бактерицидными свойствами по отношению к различным видам бактерий.

Фагоцитарный процесс складывается из 4 фаз.

Первой фазой является приближение фагоцита к микробу/обусловленное положительным химиотаксисом.

Под влиянием продуктов жизнедеятельности микробов возникает возбуждение фагоцитов, которое приводит к изменению поверхностного натяжения цитоплазмы и к перемещению фагоцитов в виде амёбовидного движения.

Во второй фазе происходит адсорбция микроорганизма на поверхности фагоцита.

Этот процесс совершается под влиянием электролита, изменяющего электрический потенциал фагоцитируемого объекта (микроба).

Третья фаза характеризуется погружением микроба в цитоплазму фагоцита, который захватывает мелкие объекты довольно быстро, а крупные (некоторые простейшие, актиномицеты и др.) поглощает по частям.

Фагоцитированные бактерии погибают под влиянием бактерицидного действия повышенной концентрации водородных ионов вследствие увеличения молочной кислоты в цитоплазме фагоцитов.

В четвертой фазе под влиянием ферментов как самих бактерий, так и фагоцитов происходит внутриклеточное переваривание фагоцитами заглоченных микробов.

В процессе фагоцитоза наблюдаются различные изменения микробов: образование зернистости у холерных вибрионов, разбухание брюшнотифозных бактерий, фрагментация дифтерийных коринебактерий, разъедание сибиреязвенных бацилл, вздутие у кокков. В дальнейшем происходит полное разрушение фагоцитированных микробов.

К факторам, ускоряющим фагоцитоз, относятся соли кальция, магния, наличие электролитов, антител (опсонины и бактериотропины), гистамин, пирогенные вещества, обладающие способностью повышать температуру тканей и всего организма.

Фагоцитоз в иммунном организме протекает более энергично, чем в неиммунном.

Токсины бактерий, лейкоцидин, капсульные вещества бактерий, мушшис, агрессины, кортикостероиды, серотонин, аминазин, некоторые десенсибилизирующие вещества, холестерин, хиинин, алкалоиды, а также блокада ретикуло-эндотелиальной системы угнетают фагоцитоз.



Наряду с завершенным фагоцитозом (рис. 59, а) при некоторых инфекциях (гонорея (рис. 59, б), лейшманиоз, инфлюэнца, коклюш, брюшной тиф, туляремия, бруцеллез,

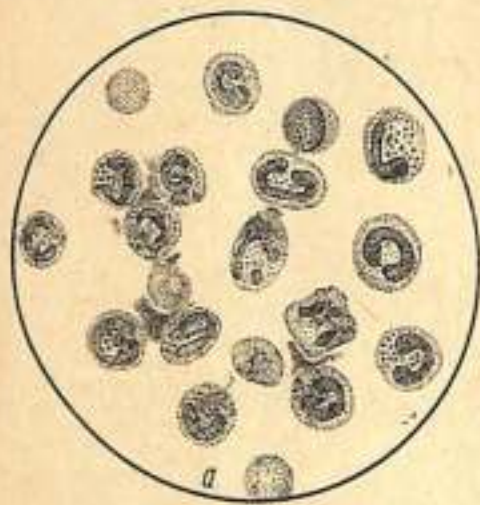


Рис. 59. Фагоцитоз стафилококков (а) и гонококков (б).

микозы, стафилококковые заболевания, туберкулез, лепра) наблюдается незавершенный фагоцитоз, когда микроорганизмы поглощаются фагоцитами, но не погибают и не перевариваются, а в ряде случаев размножаются.

### Кожа, слизистые оболочки и лимфатические узлы

Опубликованные И. И. Мечниковым данные о фагоцитозе вызвали большой интерес и обусловили необходимость проведения многочисленных экспериментальных исследований, в результате которых было установлено защитное действие кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, клеток многих тканей и органов.

В нормальном, неповрежденном состоянии кожа является не только надежным механическим защитным барьером, но и бактерицидным фактором. Установлено, что чистая кожа здорового человека губительно действует на ряд микробов (гемолитический стрептококк, сальмонеллы брюшного тифа и паратифов, кишечная палочка и др.). Кислая среда пота связана с наличием в нем уксусной кислоты, обладающей бактерицидным действием по отношению ко многим микроорганизмам. Исследованиями было подтверждено, что мытье рук способствует не только механическому удалению микробов с поверхности кожи, но и увеличению ее бактерицидных свойств.

Защитными приспособлениями обладают слизистые оболочки глаз, носа, рта, желудка и других органов. Подобно кожному барьеру, слизистые оболочки в результате непроницаемости их для различных микробов и бактерицидного действия секретов осуществляют противомикробные функции. В слезной жидкости, мокроте, слюне, крови, молоке, тканях и органах находится антибиотик **лизозим**, который представляет собой фермент, подобный рибонуклеазе; он содержится в некоторых бактериальных клетках.

В связи с установлением этого защитного механизма становится понятной биологическая роль слезной жидкости, слюны, носовой слизи, мокроты. Недостаток лизоцима в слезах приводит к поражению роговицы. Зализывание животными ран связано с внесением в них лизоцима. Микробы, проникающие в слизистые оболочки, беспрепятственно уничтожаются действием лизоцима. Носовая слизь является бактерицидной для многих микробов, вирусов гриппа, герпеса, полиомелита и др.

Бактерицидные свойства не ограничиваются действием лизоцима. Имеются и другие антибиотики и ингибиторы, которые вырабатываются органами и тканями и обладают способностью подавлять микробов.

Клетками некоторых тканей продуцируется вещество белковой природы — **интерферон**, губительно действующий на вирусы (см. стр. 141).

Определенное значение в физиологической резистентности имеет **галактонная кислота**, которая задерживает проникновение микробов в ткани и органы (см. стр. 112). Весьма выраженными бактерицидными свойствами в отношении многих возбудителей, особенно кишечнотифозных заболеваний и пищевых интоксикаций, обладает желудочный сок.

Наряду с защитными приспособлениями кожи и слизистых оболочек большую роль в неспецифическом иммунитете играют **лимфатические узлы**, в которых происходит локализация и обезвреживание патогенных микробов, проникших через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. В лимфатических узлах развивается **воспаление**.

Воспалительная реакция характеризуется освобождением из тканей ряда веществ (лейкотаксин, лейкопенический фактор, гистамин, ацетилхолин, серотонин и др.), под влиянием которых происходит изменение лейкоцитов, в результате чего они становятся клейкими, прилипают к стенке капилляра и входят в ткани; они же способствуют (индуцируют) пролиферации прилежащих клеток. Лейкоциты, скопившиеся в зоне воспаления, образуют защитный вал, препятствующий распространению микробов в ткани, кровь и органы. В явлениях блокады и уничтожения микроорганизмов в очаге воспаления большую роль играет фагоцитоз.

Доказано, что гладкая мускулатура кишечника и матки обладает защитными свойствами по отношению к патогенным микробам и их токсинам. Механизм этой защиты заключается в возникновении под влиянием инфекционного процесса или вакцинации пониженной реактивности у гладких мышц (пониженной их чувствительности к действию раздражителей). Этот иммунитет строго специфичен и принимает актив-

ное участие в общем комплексе защитных реакций организма. Наряду с пониженной реактивностью гладкие мышцы могут осуществлять защитную функцию и в результате повышенной чувствительности.

Состояние тканевой реактивности, регулируемое адаптивными гормонами, часто определяет, уступит ли организм болезни или он будет резистентным к потенциальному патогенному агенту. Не только патогенные, но и сапрофитические микроорганизмы способны вызвать смерть животного, если будет подавлена воспалительная реакция действием противовоспалительных кортикоидов (кортизона).

Рядом исследователей установлена **локализующая** способность тканей, которая может проявляться без участия фагоцитов и антител.

Иммунитет тканей, относящихся к неспецифическим защитным реакциям, не является приспособлением, обособленным от других систем организма. Он находится в тесной связи со всеми защитными проявлениями макроорганизма, подчиняется общим физиологическим закономерностям и регулируется нервной системой.

### ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Невосприимчивость, связанная с бактерицидными свойствами крови, является более поздней формой защиты, присущей позвоночным.

Исследованиями было доказано, что проникшие в кровь микробы обезвреживаются неспецифическими веществами плазмы. Многочисленные ингибиторы, находящиеся в разных тканях и органах, передаются из поколения в поколение. Они наделяют организм защитным действием против возбудителей и их токсических веществ.

Под влиянием мутаций, вызываемых патогенными агентами, происходит образование белков-блокаторов, которые обладают способностью лишать микроорганизмы необходимых для их развития субстратов. Белки-блокаторы являются весьма важными защитными веществами, наделяющими макроорганизм генетическим иммунитетом.

Бактерицидным действием обладают кровь, экссудаты и другие жидкости животных и людей. Г. Бухнер показал,

что сыворотка губительно действует на микробов, но прогревание ее значительно снижает защитную силу. Бактерицидное вещество свежей нормальной сыворотки вначале называли алексином (от греч. alexo — защищаю), а затем комплементам (от лат. complementum — средство пополнения). В связи с тем что комплементам растворяет некоторые виды бактерий и клеток, его иногда называют лизином (альфа-лизином).

Бактерицидными свойствами в отношении ряда микроорганизмов (возбудители сибирской язвы, столбняка, бугорчатости, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, стафилококки, пневмококки, бруцеллы крупного рогатого скота и др.) характеризуется бета-лизин, представляющий собой вещество сложной природы, термоустойчивую фракцию нормальной сыворотки, разрушающуюся от действия температуры 63—70° и ультрафиолетовых лучей.

Из сывороток людей была получена фракция, выполняющая бактерицидные функции в отношении дифтерийных бактерий, которая не идентична бета-лизину.

Из крови людей с повышенной температурой выделен X-лизин, растворяющий главным образом грамотрицательные микроорганизмы (менингококки, некоторые сальмонеллы) и в меньшей степени — грамположительные. X-лизин действует без участия комплемента и является термостабильным (выдерживает температуру 68—100°).

К бактерицидным веществам относятся лейкоцины — термостабильные вещества, освобождающиеся из лейкоцитов. Они разрушаются при температуре 75—80°. Лейкоцины обезвреживают как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии.

К неспецифическим гуморальным факторам защиты относится абластин-ингибитор, образующийся при сибирской язве, трипаносомиазе и других инфекциях и обладающий способностью задерживать размножение возбудителей. Абластин содержится в глобулиновой фракции сыворотки.

В сыворотках больных пневмококковым заболеванием, брюшным тифом, туберкулезом и др. обнаружен С-реактивный протени (название связано с С-полисахаридом пневмококка II типа).

С-реактивный протени считается сопряженным с реактивными неспецифическими естественными процессами.

Бактерицидными свойствами наделены составные части мочи, простатической жидкости, экстракты из печени, мозга, селезенки и других тканей и органов.

Под влиянием вируса клетки пораженных тканей вырабатывают интерферон, который не обладает специфичностью действия, но делает клетки нечувствительными к вирусу. Интерферон в небольшом количестве содержится в нормальной сыворотке людей. В крови человека был обнаружен туберкулоостатический фактор, который характеризуется способностью убивать туберкулезных микробов.

В 1954 г. Л. Пиллемер установил, что при обработке сыворотки зимозаном (полисахаридом, полученным из дрожжей) она теряет свою бактерицидную активность. Взвесь зимозана оседает на его частицах сорбируется вещество, которое можно при последующей обработке получить в относительно чистом виде. Добавление его к сыворотке, потерявшей бактерицидную активность, восстанавливало ее. Это вещество называли пропердином (от лат. perdere — губить, уничтожать). Пропердин — сывороточный белок, эйглобулин, играющий важную роль в иммунитете. Он проявляет свою активность в присутствии всех составных частей комплемента. Наибольшее количество его содержится в крови крысы, затем в убывающем порядке в крови мышей, коров, свиней, людей, кроликов, овец, морских свинок. Возможно, пропердин представляет собой группу антител, относящихся к термолabileм иммуноглобулином класса М (19S).

Большую роль в гуморальном специфическом иммунитете играют анти-возникновение и накопление которых происходит под влиянием антигенов.

### Антигены

Антигенами (от греч. anti — против, genos — род) называют органические вещества коллоидной структуры (белки и различные комплексы соединений бел-

ков с липидами или полисахаридами), которые при введении в организм (подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно) способны вызывать в нем образование антител и реагировать с ними специфическими реакциями. Антигены, следовательно, характеризуются двумя свойствами: 1) вызывают образование антител (антигенность) и 2) вступают во взаимодействие с соответствующими антителами (антигенная специфичность).

Антигенные вещества представляют собой высокомолекулярные соединения. Они обладают определенными свойствами: специфичностью действия, гетерогенностью, коллоидной структурой, растворимостью в жидкостях организма. Расщепление белка до пептонов, аминокислот приводит к утрате антигенной способности, а введение различных радикалов в белковую молекулу — к потере видовой специфичности.

Вещества, состоящие из левовращающих изомеров аминокислот, вызывают образование антител, в то время как их правовращающие изомеры из аминокислот, лишены антигенных функций.

Антигенными свойствами обладают ряды растительного происхождения (яды щип, робин, абрин, кортин и др.), животного происхождения (яды змей, пауков, скорпионов, фаланг, каракуртов, пчел), ферменты, нативные клеточные белки, различные элементы тканей и органов, бактерии и их токсины, риккетсии и вирусы.

Антигены подразделяют на полноценные и неполноценные (гаптены и полугаптены).

Полноценные антигены — это вещества, которые вызывают образование антител в организме и реагируют с ними как *in vivo*, так и *in vitro* (чужеродные белки, сыворотки, бактерии, токсины, риккетсии, вирусы, клеточные элементы).

Неполноценными антигенами называют гаптены, которые не вызывают образования антител, но могут реагировать с ними. К гаптенам принадлежат липиды, сложные углеводы и другие вещества. Добавление белка к гаптенам даже в незначительном количестве придает им свойства полноценных антигенов. В данном случае бе-

лок несет функцию проводника (нем. Schleppe).

Полугаптены (йод, бром, хинин, антипирин, коллоидное железо, азокраски и другие химические группы) не являются сами по себе антигенами, но, соединившись с белками организма, приобретают свойства антигенов. Под влиянием таких антигенов образуются иммунные антитела, которые при сработке только одним полугаптенном не дают видимой реакции и утрачивают способность реагировать с антигеном, вызвавшим образование иммунных тел. Эта реакция получила название задерживающей реакции Ландштейнера.

Всем естественным белкам присущи свойства химической, генетической, структурной и функциональной специфичности. Белки, принадлежащие разным видам животных, растений, бактерий, риккетсий и вирусов, могут быть дифференцированы с помощью иммунологических реакций.

Антигенная функция бактерий, риккетсий, вирусов характеризуется не только видовой, но и типовой специфичностью. Например, брюшнотифозные сальмонеллы вызывают иммунитет только в отношении этого вида микроба, но не в состоянии вырабатывать его против паратифозных сальмонелл. Кроме того, внутри каждого вида микроба имеется различное количество серологических типов, которые также обладают специфическими антигенными свойствами. Типовая специфичность связана с наличием в микробной клетке особых комплексов полисахаридов.

Наряду с видовой и типовой специфичностью выявлены групповые (родовые) антигены у близких друг к другу видов. Наличие групповых антигенов отражает исторический процесс их развития и генетические связи. Если имеется сходство антигенных структур хозяина и возбудителя, то макроорганизм не способен вырабатывать иммунитет к антигену, который содержится в микроргане, вследствие чего болезнь протекает более тяжело.

Установлено наличие общих антигенов эритроцитов человека со стафилококками, стрептококками, пастереллами чумы, кишечной палочкой, паратифозными и дизентерийными бактериями, вирусами оспы, гриппа и других возбудителей инфекционных болезней.

**Изоантигены.** Изоантигенами называют вещества, которые обладают антигенными свойствами и содержатся у некоторых индивидов данного вида. Они были найдены в эритроцитах животных и человека. Вначале было установлено, что в эритроцитах людей встречается два антигена (А и В), а в сыворотках — β- и α-антитела. В крови людей могут находиться только различные антигены и антитела (агглютинины). Эти соотношения можно представить следующим образом:

Антигены эритроцитов (клетки «красные»)	Антигены сыворотки
0	αβ
А	β
В	α
АВ	0

На основании антигенной структуры эритроцитов всех людей подразделяют на 4 группы. Впоследствии были выделены варианты антигенов эритроцитов во второй (А) и четвертой (АВ) группе. Группа А состоит из двух подгрупп — А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub>. Группа АВ содержит антигены А, В и А<sub>2</sub>В, выявлены антигены М и N, М<sub>2</sub> и N<sub>2</sub> и др. В настоящее время известно более 30 антигенов. Кроме того, в эритроцитах имеется резус-фактор (см. стр. 153). Эти данные учитывают при переливании крови.

**Аутоантигены** — вещества, обладающие способностью иммунизировать организм, из которого они получены. Следовательно, они становятся модифицированными и способны нести антигенную функцию. К таким веществам относятся хрусталик глаза, сперматозоиды, гомогенаты семенной железы, кожи и некоторых других тканей. Так как в обычных условиях они не приходят в соприкосновение с иммунными системами организма, то антитела к подобным клеткам и тканям не образуются. Однако при повреждении этих тканей аутоантигены могут всасываться и вызывать образование антител, оказывающих токсическое действие на соответствующие клетки. Возникновение аутоантигенов возможно под влиянием охлаждения, облучения, медикаментозных препаратов (пирамидон, сульфаниламиды, препараты зонорусные пневмонии, моноклеоз), бактериальных белков и токсинов стрептококков, стафилококков, микобактерий туберкулеза, парапротеннов, асептического аутолиза и других факторов. Вероятно, при этом появляются только гаптены, которые, соединяясь с белками, образуют полноценные антигены, способные вызывать продукцию антител.

Образование аутоантигенов является следствием нарушения видовой специфичности, которые обуславливают антигенность ряда веществ, находящихся в данном организме.

**Антигенная структура микробной клетки.** Бактерии представляют собой сложный комплекс антигенов, который включает высокомолекулярные соединения белковой природы и биологически активные специфические полисахариды.

В состав специфических полисахаридов входят различные сахарные кислоты, аминокислоты, производные сахаров, остатки различных кислот, спиртов и др.

У подвижных бактерий различают H-антигены (жгутиковые), термолабильные, разрушающиеся при температуре 56—80°, и O-антигены (соматические), термостабильные, выдерживающие нагревание до температуры 80—100°.

Из вирулентных штаммов брюшнотифозных сальмонелл был выделен относительно термолабильный антиген, который был назван Vi-антигеном.

Предполагают, что O- и Vi-антигены располагаются на поверхности или по полюсам клетки: Vi-антиген находится в более поверхностном слое, O-антиген несколько глубже; вследствие этого микробы, содержащие Vi-антиген, не агглютинируются O-сывороткой. В дальнейших исследованиях было установлено, что O- и Vi-антигены содержат полисахариды, липиды и азотистые вещества, поэтому их и относят в настоящее время к глицидо-липидно-протейновым комплексам.

У пневмококков, бактерий Фридендера, озены, риносклеромы и др. антигенная специфичность связана с веществами капсулы. Капсульные полисахариды и наделяют микроорганизмы типовой специфичностью. Так, например, у пневмококков имеется более 80 серологических типов.

Известны оболочечные K-антигены, которые образуются за счет O-антигенов и располагаются на поверхности клеток. K-антигены у E. coli имеют L-, B- и V-антигены и термолабильные A- и M-антигены. Полагают, что клеточные оболочки обладают наиболее эффективными антигенными свойствами

и особенно у грамтрицательных бактерий.

Полный соматический антиген бактерий в S-форме содержит полисахаридный гаптен, который обуславливает видовую специфичность; бактерии того же вида в R-форме теряют специфический полисахарид и не обладают выраженной видовой специфичностью. Все эти особенности антигенной структуры имеют большое практическое значение и учитываются в серологической диагностике инфекционных болезней, в вакцинном и сывороточном производстве.

Выявлены протективные антигены, возникающие при размножении бактерий в тканях организма. Протективные антигены найдены в экссудатах животных, больных сибирской язвой. Их можно получить при культивировании сибиреязвенных бактерий на животных тканях в специальных питательных средах, состоящих из аминокислот.

Протективные антигены обладают весьма высокими предохраняющими свойствами и могут быть использованы в практике иммунизации против некоторых инфекционных заболеваний, в частности против сибирской язвы и чумы. Они, вероятно, относятся к веществам белковой природы, термолабильным протеннам или внеклеточным ферментам. Подобные вещества были найдены у возбудителей коклюша, бруцеллеза, туляремии.

Установлено наличие у непатогенных бактерий антигенов, присущих патогенным и обладающих способностью вызывать образование антител против патогенных бактерий.

Микробным токсинам также свойственны антигенные функции. Экзотоксины рассматриваются как внеклеточные антигены. Обезвреженные формалином и действием температуры экзотоксины утрачивают свои ядовитые свойства и почти полностью сохраняют антигенные функции. Они получили название анатоксинов, широко используемых в практике иммунизации людей против дифтерии и столбняка, для гипериммунизации лошадей с целью получения антитоксических лечебных сывороток против дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой анаэробной инфекции и др.

**Риккетсиозные антигены.** Для получения риккетсиозных антигенов используют взвесь риккетсий из культур оболочек зародыша куриного яйца, личинки платяных вшей или из легких белых мышей, зараженных риккетсиями. Для освобождения риккетсий от посторонних белковых веществ и элементов ткани производят обработку их эфиром или дифференцированным центрифугированием. Риккетсии по своему химическому составу относятся к липонуклеопротенам и обладают свойствами сложных антигенов. Они характеризуются видовой и типовой специфичностью, что позволяет дифференцировать по известным специфическим сывороткам видовую и типовую принадлежность риккетсий, а также с помощью известных антигенов определять в сыворотках животных и людей соответствующие антитела.

**Антигенная структура вирусов.** Антигенная структура вирусов различна: у одних групп сложная, у других — относительно простая. Они обладают видовой и типовой специфичностью. С помощью иммунных реакций у некоторых вирусов выявлены типы. Антигенной функцией обладают белок и нуклеиновые кислоты вирусов.

При разрушении некоторых вирусов освобождаются растворимые антигены, обладающие свойствами токсинов (вирус гриппа). Более мелкие вирусы являются нуклеопротенами и при разрушении их тел не освобождаются растворимые антигены (вирусы желтой лихорадки, полиомиелита, ящура). Некоторые вирусы (фаги, вирус осповакцины) имеют два антигена и более.

#### Антитела (иммуноглобулины)

Антигенные вещества, проникая в организм, нарушают постоянство состава крови, под их влиянием синтезируются антитела.

Антителами называются специфические белки, образующиеся в организме позвоночных при введении антигенов и обладающие способностью вступать с ними в специфическую связь.

В результате перенесения явной или скрытой инфекционной болезни в сыворотке животных и людей появляются антитела.

Формирование антител происходит не только в результате перенесения

инфекции, но и вследствие иммунизации живыми (ослабленными), убитыми бактериями, риккетсиями, вирусами, токсинами, анатоксинами и другими антигенными веществами.

Антитела, возникшие под влиянием активной иммунизации, носят название иммунных антител в отличие от нормальных антител, часто встречающихся в сыворотках людей и животных, не перенесших инфекционных заболеваний и не подвергавшихся иммунизации.

Во всякой нормальной сыворотке имеются в небольшом количестве криоглобулины (холодовые гемоглобулины), реагирующие с эритроцитами того же человека. При появлении криоагглютининов в большом количестве возникает пароксизмальная гемоглинурия.

У молодых ядовитых змей некоторых видов нет антител и вследствие этого они чувствительны к собственному яду; у взрослых змей имеются антитела, которые нейтрализуют их собственный яд.

Как нормальные, так и иммунные антитела способны различным способом обезвреживать возбудителей инфекционных болезней.

Природа антител. В настоящее время установлено, что антитела представляют собой измененные глобулины (иммуноглобулины).

Антитела к одному и тому же антигену, продуцирующиеся в крови разных видов животных, так же как и соответствующие нормальные глобулины, неодинаковы по своему химическому составу. Молекулы антител, как и нормальные сывороточные глобулины, вероятно, обладают асимметричностью. Методом фракционирования было установлено, что антитела содержатся в глобулиновых фракциях.

Превращение нормальных глобулинов в иммунные сопровождается изме-

нением пространственных конфигураций активных атомных групп белковых молекул (активных центров). Активными центрами антител называются пептиды, состоящие из трех — четырех аминокислотных остатков; они представляют собой полости, по размеру и форме соответствующие гомологичной антигенной детерминанте. Большинство антител обладает двумя активными центрами.

Антитела относятся к иммуноглобулинам. Они представляют собой гетерогенную группу белков. По своим физико-химическим свойствам иммуноглобулины подразделяют на 5 классов (табл. 6).

Имуноглобулины, содержащие большую часть гамма-глобулинов, состоят из 4 полипептидных цепей (2 легкие и 2 тяжелые). Разделение их производят с помощью хроматографии в раскисленных кислот, по подвижности их легких цепей в электрофорезе. Иммуноглобулины характеризуются гетерогенностью их детерминант, которые передаются из поколения в поколение по генетическим законам Менделя.

Антитела не являются однородными. Существуют многообразные варианты антител, обладающих различными физико-химическими свойствами. Механизмы образования антител относятся к трем основным современным теориям.

1. Теория прямой матрицы, согласно которой антигены проникают в поле белкового синтеза клетки (рис. 60). Контакт с новообразующимися молекулами гамма-глобулина приводит к тому, что детерминанты антигена оставляют отпечаток (отпечаток) на глобуле белка, в результате чего последний приобретает специфическое сродство к антигену и становится антителом.

2. Теория непрямой матрицы, когда антиген действует на ДНК или РНК.

Он специфически изменяет саморегулирующиеся нуклеопротеидные структуры клетки. Антиген в данном случае, возможно, выполняет функцию индуктора при синтезе адаптивных ферментов, растормаживая естественно репрессированные иммунологические потенциальные проявления клетки.

3. Клонально-селекционная теория, согласно которой считается, что популяция лимфоидных клеток генетически гетерогенна, каждая группа клеток обладает различным сродством к антигену. Вследствие контакта с антигеном

должна быть закодирована в генетическом аппарате клетки, продуцирующей антитела.

Антитела являются термолабильными веществами (блокирующими антитела термостабильны, см. стр. 153). Они денатурируются при нагревании до 70° в течение часа. На активность антител оказывают влияние рН среды, а также и другие факторы, под влиянием которых наступают глубокие нарушения белковых веществ. Установлено, что антитела не денатурируются от осаждения их этиловым спиртом при низкой

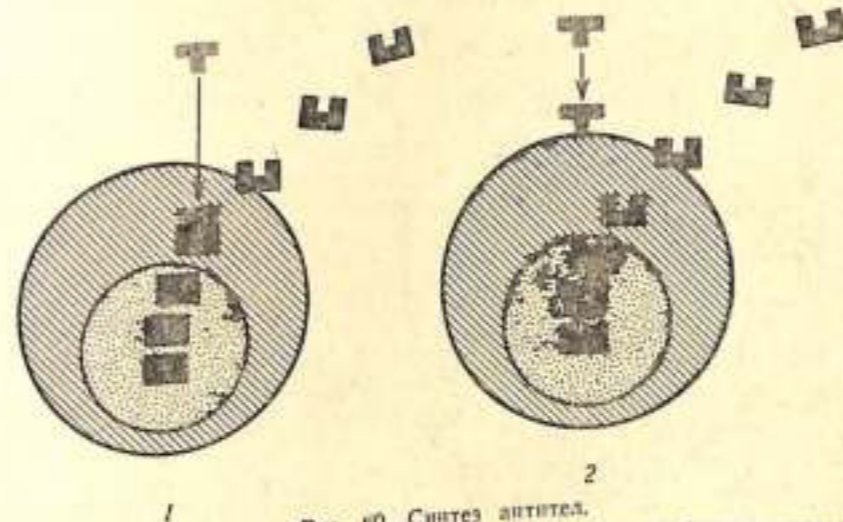


Рис. 60. Синтез антител. 1 — под контролем антигена, выполняющего функцию матрицы; 2 — под контролем генов клонов плазматочных клеток.

температуре (от 0 до +4°), но денатурируются спиртом при высокой температуре. Нейтральные соли (сернистый магний, сернистый аммоний, сернистый натрий) вызывают осаждение белков, но не денатурируют антитела. Поэтому этиловый спирт при низкой температуре, сульфаты магния, натрия и аммония используются для фракционирования иммунных сывороток и получения их в очищенном виде. Методом электрофореза А Тизелиус разделил белки сыворотки по их подвижности в электрическом поле на альбумины и три глобулиновые фракции: α, β, γ, причем в иммунных сыворотках была найдена новая фракция — Т или β<sub>2</sub>, располагающаяся между β- и α-фракцией. Электрофорез производят различными методами: оптический и зональный электрофорез в геле и на бумаге. На

клетки, обладающие наибольшим сродством к последнему, интенсивно пролиферируются и трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Интенсивность клеточной пролиферации регулируется гормональными факторами. Под влиянием иммунной защиты могут возникать мутации клеток данного клона с последующей их пролиферацией. Избыточная антигенная стимуляция может привести к толерантности (см. 136 стр.). Эта теория, хотя и в большей степени, объясняет ранее неизвестные явления в иммунологии, однако она не в состоянии раскрыть механизм предсуществования многочисленных клеточных клонов, ранее готовых продуцировать антитела. Вероятно, у каждого типа антител имеется своя исходная последовательность аминокислот, тогда информация, требующаяся для построения этих антител,

должна быть закодирована в генетическом аппарате клетки, продуцирующей антитела.

Антитела являются термолабильными веществами (блокирующими антитела термостабильны, см. стр. 153). Они денатурируются при нагревании до 70° в течение часа. На активность антител оказывают влияние рН среды, а также и другие факторы, под влиянием которых наступают глубокие нарушения белковых веществ. Установлено, что антитела не денатурируются от осаждения их этиловым спиртом при низкой

Физико-химическая характеристика иммуноглобулинов

Название класса	Молекулярный вес	Сродство к антигену (мг/мл)	Содержание углеводов (%)
Имуноглобулины G (γG)	160 000	800—1680	2,6
Имуноглобулины A (γA)	160 000	140—420	10,7
Имуноглобулины M (γM)	1 000 000	150—190	12,2
Имуноглобулины D (γD)	160 000	0,3—40	
Имуноглобулины E (γE)	2 000 000	0,0001—0,0007	

рис. 61 приводятся электрофореграммы нормальной, антибактериальной и антитоксической сывороток.

Имуноглобулины (гамма-глобулины) характеризуются наименьшей электрофоретической подвижностью; они состоят из близких по своим свойствам протеинов.

За последние годы в практику исследования токсинов, анатоксинов, иммунных сывороток введен новый метод — иммуноэлектрофорез, который позволяет более точно характеризовать комплексы антигенов и антител.

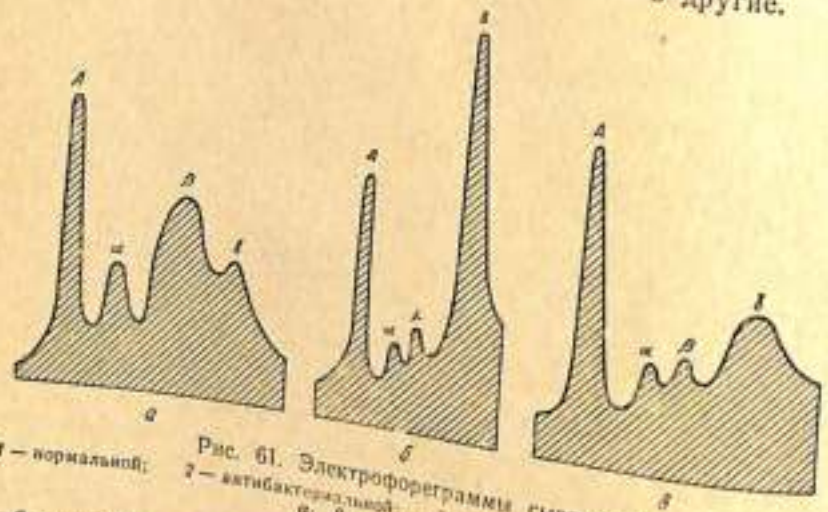


Рис. 61. Электрофореграммы сывороток. 1 — нормальной; 2 — антибактериальной; 3 — антитоксической; 4 — альбумины.

**Место образования антител.** И. И. Мечников предполагал, что элементы фагоцитарных органов или фагоциты производят предохранительные вещества и специфические факторы, переходящие из них в плазму. Антитела образуются в лимфоидной ткани, т. е. в тех же органах, в которых синтезируются глобулины сыворотки: лимфатических узлах, селезенке, печени, эндотелии сосудов, в костном мозге, лимфатической ткани кишечника, в некоторых клетках воспалительных участков. Из группы свободных клеток соединительной ткани в образовании антител наибольшее значение имеют плазматические клетки, которые развиваются из плазмочитов и превращаются в юные, затем в зрелые плазмочиты. Из плазмочитов возникают клоны клеток, которые и синтезируют определенные типы молекул антител; наибольшее количество их появляется на 5—7-й день (после 80 делений плазмочитов).

Информация на введение антигена передается клетками через кровь. Секондализированные лейкоциты, поступающие в кровоток, мигрируют в другие лимфатические узлы, где передают содержащуюся в них информацию другим клеткам или сами становятся предшественниками антителообразующих клеток. Активность лимфоидных органов стимулируется гормоном зобной железы. Популяция лимфоидных клеток непрерывно обновляется. Лимфоциты непрерывно мигрируют из одних лимфоидных органов в другие.

Выработка антител протекает в две фазы: специфическую и неспецифическую. Специфическая фаза образования антител является следствием действия антигена на клетки лимфоидной ткани и сопровождается внутриклеточным синтезом глобулина. Неспецифическая фаза характеризуется выделением антител, которое может осуществляться под влиянием неспецифических раздражителей.

После введения антигена антитела появляются не сразу, а спустя определенный промежуток времени. Эту фазу удается обнаружить антитела в организме, называя индуктивной; затем наступает фаза продукции и выделения антител. Концентрация их в крови увеличивается, достигает максимального уровня и медленно уменьшается (П. Ф. Здродовский).

В иммунизированном организме, а также в организме, перенесшем инфек-

ционное заболевание, но затем утратившем способность сохранять антитела, под влиянием специфических и неспецифических раздражителей в сыворотке крови повышается титр антител. Такое явление получило название следовой, или анамнестической, реакции.

**Иммунологическая память** (повышенная иммунореактивность к данному антигену), осуществляемая лимфоцитами, вероятно, является генетически детерминированным свойством определенного клонного типа клеток, обладающих иммунологической памятью, ладающих матрицей памяти, синтезируются структурные белки, отличающиеся антидетерминантами по отношению к детерминантам антигенов. Память в виде иммунологической информации о предшествующем стимуле, вызванном антигеном, сохраняется в продолжении нескольких сот клетокных делений. Она обеспечивает способность отвечать более усиленной продукцией на ревакцинацию.

Исходя из изученных иммунологических закономерностей в практике иммунизации людей против инфекционных заболеваний и гипериммунизации крупных животных для получения лечебных сывороток в настоящее время широко применяют метод ревакцинации — повторных введений антигенов, обеспечивающий повышение иммунологической активности.

Встречаются случаи врожденной неспособности организма синтезировать гамма-глобулины (агаммаглобулинемия), причем степень восприимчивости к инфекции прямо пропорциональна снижению уровня гамма-глобулина и уменьшению количества антител. В других случаях процент гамма-глобулина в крови не ниже нормального, но отсутствует способность к образованию антител по отношению к определенному антигену. Иногда снижение уровня гамма-глобулина является преходящим, как это бывает у ребенка после рождения, когда содержание гамма-глобулина постепенно снижается и в возрасте 2—4 месяцев держится на очень низких цифрах.

В настоящее время явление агаммаглобулинемии или гипогаммаглобулинемии называется синдромом недостаточности антител. Лица, у которых

наблюдается этот синдром, часто подвергаются повторным тяжелым бактериальным инфекциям. Существуют специфические и неспецифические гамма-глобулины. С первыми связана иммунная функция, неспецифические же гамма-глобулины не обладают способностью оказывать иммунное действие.

Различают три формы синдрома недостаточности антител.

1. **Врожденная форма**, когда синдром недостаточности антител является основным поражением. Он наблюдается у новорожденных мальчиков в виде спорадических случаев или семейных поражений у юношей и взрослых. В свете генетических данных эту форму рассматривают как рецессивный дефект белкового обмена, связанный с полом. Возможно, он является следствием врожденной неполноценности лимфоидного аппарата.

2. **Приобретенная форма**, когда синдром недостаточности антител сопровождается различными заболеваниями у детей; он часто встречается при поражении лимфорегикулярной ткани и реже при поражении других тканей, а также при эндокринных заболеваниях, болезнях обмена веществ, нефрозах и др.

3. **Транзиторная форма** проявляется только в раннем детском возрасте у детей обоего пола; при ней, по-видимому, имеется более выраженная недостаточность синтеза нормального гамма-глобулина и антител.

Организм ребенка не вырабатывает гамма-глобулина в первые недели, а материнские гамма-глобулины исчезают к 9-му месяцу жизни.

При частом введении антигена или при введении его в больших дозах может наступить иммунизаторное торможение, при котором организм не будет отвечать на действие антигена дальнейшей выработкой антител.

При большом избытке антигена, введенного в организм, наступает иммунологический паралич. Организм утрачивает способность иммунизироваться заведомо вакцинирующими дозами. Механизм этого явления полного объяснения не получил. Предполагают, что иммунологический паралич обусловлен связыванием антител с антигеном, длительно сохраняющимся в организме. При этом наступает

блокада ретикуло-эндотелиальной системы полисахаридным антигеном.

На образование антител большое влияние оказывают многие другие факторы (питание, витамины, ионизирующая радиация, продукция гормонов, охлаждение и перегревание, интоксикация). При голодании или неполноценном белковом питании продукция антител снижается. Состояние гиповитаминоза также задерживает синтез антител. Ионизирующая радиация подавляет выработку антител, если организм подвергается облучению до введения антигена; иммунизация же непосредственно после облучения не снижает титра антител. Наиболее чувствительными к действию ионизирующей радиации являются клетки в индуктивной фазе продукции антител, т. е. в период фиксации клетками антигена. Состояние стресса (см. стр. 138) обуславливает резкое снижение общей резистентности организма, включая и гуморальный иммунитет. Выработка антител к возбудителям инфекционных болезней в ряде случаев снижается под влиянием антибиотиков, вводимых с целью лечения.

Таким образом, для максимального развития иммунитета определенное значение имеют химический состав, физико-химические свойства, условия введения, интервалы и доза антигена, состояние организма и внешняя среда.

Иммунитет в прошлом рассматривали как накопление антител, роль которых сводилась к обезвреживанию патогенных микроорганизмов и их ядов. Первым выступил против такого упрощения механизма гуморального иммунитета И. И. Мечников, который утверждал, что невосприимчивость, создающаяся в результате активной иммунизации, есть явление очень сложное, и указывал на важное значение в этом процессе измененной чувствительности организма.

Считают, что образование антител представляет собой способность организма производить синтез глобулинов, выполняющих защитную или вредную функцию.

Известно, например, что при ревматизме взаимодействие антитела с антигеном приводит к повреждению межклеточного вещества соединительной тка-

ни, освобождению гистамина, развитию воспалительной реакции.

При размножении в клетках нервной системы вирусов полиомиелита, клещевого энцефалита, некоторых штаммов вируса герпеса и др. образуются аутоантигены, которые вызывают синтез аутоантител. Реакция этих антител с аутоантигенами обуславливает глубокое повреждение нервной ткани.

Аутоантитела против почечной ткани были выявлены при гломерулонефрите, злокачественном нефросклерозе, септическом эндокардите; против клеток печени — при инфекционном гепатите; против сердечной мышцы — при ревматизме. Аутоиммунный характер имеют также болезни, как некоторые гемолитические анемии и тромбоцитопения, являющиеся следствием тепловых и холодовых аутоантител, болезнь Хашимото, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (см. стр. 139), возможно, узловатый периартериит, симпатическая офтальмия, сосудистые пурпуры, неспецифические энцефалиты, хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит и др.

Не вызывает сомнения тот факт, что анафилактический шок, сывороточная болезнь и аллергические заболевания являются следствием повреждения клеток, вызванного комплексом антиген-антитело.

Аутоиммунные процессы (болезнь Хашимото, полиартрит и др.) способствуют развитию хромосомных нарушений. Рядом авторов установлена прямая связь между аутоантителами и хромосомными aberrациями. Так, например, у родителей детей с болезнью Дауна часто обнаруживают нарушения функции щитовидной железы и повышение титра антител.

Антигенное действие на организм в эмбриональном периоде меняет иммунологический статус. Организм становится неспособным образовывать антитела к антигену, контакт с которым имел место в эмбриональном периоде. Такое состояние получило название *толерантности* (от лат. *tolerantia* — терпение).

Толерантность — способность организма принимать за «свое» чужеродный материал и не отвечать на него иммунными реакциями, если этот антиген введен в эмбриональном периоде или в ближайшее время после рождения. Толерантность может быть воспроизведена вследствие эмбрионального пересадки ткани и инъекций антигенного материала эмбриону; толерантность можно получить и у взрос-

лых особей в результате подкожного, внутрибрюшинного и внутривенного введения антигена. Ее можно воспроизвести путем полного обескровливания новорожденного животного с заменой кровью гомодонора. Иммунологическая толерантность по наследству не передается. Толерантность в известной мере сближается с феноменом иммунологического паралича. При контакте с антигеном в эмбриональном периоде клетки, продуцирующие антитела, не размножаются или полностью разрушаются. Иммунологическая толерантность объясняет неспособность организма вырабатывать антитела к собственным антигенам. Возможно, явление агаммаглобулинемии также в известной мере зависит от толерантности.

Гуморальный иммунитет как форма защиты более позднего происхождения наиболее совершенна, чем фагоцитоз и другие защитные реакции тканей. Гуморальный иммунитет присущ только позвоночным.

Как видно из краткого обзора, тканевой и гуморальной иммунитет играют большую роль в общем комплексе механизмов невосприимчивости. Многолетнее применение вакцин и сывороток показывает, что в ряде случаев специфическая профилактика является решающим звеном в противозидемических мероприятиях (оспа, туляремия, бешенство, дифтерия, желтая лихорадка). Огромное влияние оказали на снижение летальности серопротекторная и сениротеральная (корь, столбняк, дифтерия, ботулизм, сибирская язва). Широкое применение с профилактической целью гамма-глобулина против кори, скарлатины, коклюша, бешенства, полиомиелита, инфекционного гепатита и других заболеваний также свидетельствует о бесспорной эффективности антител.

Несмотря на огромную роль тканевого и гуморального иммунитета, состояние невосприимчивости не исчерпывается этими формами защиты. Иммунитет может проявиться без участия фагоцитоза и антител. Отмечено, что дети, страдающие агаммаглобулинемией, сравнительно легко переносят корь, выздоравливают и повторно не заболевают. Большинство из них нормально реагирует и на прививку против оспы. В ряде случаев высокий уровень антител не предохраняет организм от

заболевания. Явления незавершенного фагоцитоза и длительного носительства патогенных бактерий указывают на то, что эти формы иммунитета не в состоянии обеспечить тот сложный процесс невосприимчивости, который имеет место у высших животных и человека. Выявлена новая форма защиты, направленная на восстановление нарушенных функций организма, отражающая единство структуры и функции.

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Отечественные микробиологи (В. А. Барыкин, И. Л. Кричевский, П. Ф. Здродовский, Л. А. Зильбер и др.) рассматривали защитные реакции не изолированно, а в комплексе и взаимосвязи всех систем организма.

В настоящее время установлено, что у высших животных и человека нервная система является аппаратом новых механизмов иммунитета, не связанных ни с фагоцитозом, ни с антителами, который И. П. Павлов назвал «физиологической мерой» организма против болезни.

При многих инфекционных заболеваниях возникает расстройство кровообращения вследствие потери тонуса артериол, и в результате резкого падения кровяного давления в ряде случаев может наступить токсикоинфекционный коллапс. Под влиянием возбуждения сосудистой системы антигенами происходит повышение артериального давления, препятствующее развитию коллапса. Рефлекторное повышение артериального давления представляет собой проявление функционального иммунитета, направленного не на микробы или их яды, а на восстановление нарушенного тонуса кровеносных сосудов.

Микробы и их токсины оказывают влияние на теплообмен, обуславливая лихорадку. Повышение температуры тела организма губительно действует на возбудители, вызывая значительную активизацию окислительных процессов и разрушение их.

В защитных реакциях макроорганизма большое значение имеет усиление выделительных функций желудка, кишечника, верхних дыхательных путей, почек и других органов.

Антигены как раздражители изменяют характер обмена веществ. В процес-

се развития инфекции или интоксикации увеличивается продукция ацетилхолина в мозге, печени, кишечнике, селезенке и других органах и переход его из связанного состояния в свободное, что приводит к явлениям функционального нарушения сердечной деятельности, усилению секреции желез пищеварительного тракта у выздоравливающих и повышению продукции антител. Под влиянием антигенного раздражения увеличивается активность холинэстеразы в крови и тканях иммунного животного, которая препятствует отравлению ацетилхолином, освобождаящимся из тканей. Установлено, что в процессе формирования иммунитета происходит увеличение содержания аденилполифосфорных соединений и ускорение перехода аденозиндифосфорной кислоты в аденозинтрифосфорную, а также наблюдается усиление тканевого дыхания.

Все эти процессы являются специфическими, они возникают и активизируются под влиянием антигенов, с помощью которых производилась иммунизация животного.

К функциональному иммунитету Г. Селье относит защитно-адаптационные механизмы, получившие название стресса (возникновение однотипных неспецифических реакций на различные повреждения организма).

Физические, химические, фармакологические и биологические факторы, вызывающие состояние стресса, Г. Селье, назвал стрессорами. Стрессорами могут быть холод, тепло, ультрафиолетовая и ионизирующая радиация, патогенные микроорганизмы, их яды и другие факторы, обладающие способностью вызывать раздражение организма.

Адаптационный синдром может быть генерализованным и местным. Он обуславливается действием гипофизо-адреналовой системы, которая функционально связана с гипоталамическим центром. Под влиянием общего или местного стрессора гипофиз начинает усиленно выделять адренокортикотропный гормон (АКТГ), стимулирующий функцию надпочечников и вызывающий усиленное выделение противострессового гормона типа кортизона, снижающего реактивность соединительной ткани. Гипофиз выделяет также соматотропный (СТГ), гормон роста, который, наоборот, вызывает повышение реак-

тивности соединительной ткани (рис. 62). Учитывая определенную роль гормональной системы в защитных реакциях, при эпидемическом гепатите, паротите, менингоэнцефалите, милиарном туберкулезе и экссудативных формах его, туберкулезном менингите, считается целесообразным в ряде случаев рекомендовать применение кортикостероидов.

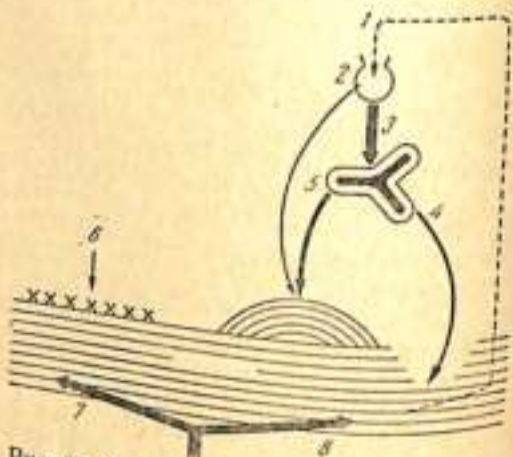


Рис. 62. Схема механизма действия стресса. 1 — регулирующие действие гипоталамуса, 2 — гормоны выделяющей СТГ (соматотропный гормон), 3 — секреция гипофизом АКТГ (адренокортикотропный гормон), 4 — выделение надпочечниками противострессовых гормонов, 5 — выделение надпочечниками гормонов, усиливающих воспалительную реакцию, 6 — специфическая реакция организма, 7 — специфическое действие стресса, 8 — неспецифическое действие стресса.

В настоящее время не вызывает никаких сомнений существование защитных реакций, под влиянием которых происходят сложные и разнообразные изменения, направленные к поддержанию нормального уровня кровособращения, дыхания, теплообмена и других функций иммунного организма.

Многими авторами было установлено, что под влиянием специфических антигенов и неспецифических веществ в организме довольно быстро образуется устойчивость к некоторым патогенным бактериям и их ядам. Такого рода воспроизведенная гомологическая и гетерологическая невосприимчивость получила название тахифилаксии (скорая защита), или проиммунитета. Тахифилаксия возникает в течение нескольких часов и сохраняется 3—10 дней. В большинстве случаев она воспроизводится по отношению к токсическим веществам и слабовиру-

лентным бактериям. Одни исследователи рассматривают эти формы невосприимчивости как результат повышенного защитного состояния неспецифической устойчивости, образуемой вследствие снижения реактивности клеток тканей в ответ на раздражитель. Возникновение у животных тахифилаксии к бактериальным токсинам под влиянием специфического антигена развивается без образования антител (антитоксина). Другие предполагают, что восприимчивость к токсинам в результате введения больших доз анатоксина наступает вначале вследствие арестности тканей, а затем в результате продукции антител. Возможно, определенное значение в развитии тахифилаксии имеет блокада чувствительных клеток тканей благодаря введению больших доз анатоксина.

В защитных реакциях макроорганизма определенную роль играет явление интерференции бактерий. Установлено, что при заражении бруцеллами у животных развивается невосприимчивость и к бациллам сибирской язвы, причем без образования антител против сибиреязвенных бацилл. Доказана интерференция бактериями, целлами и туляремиальными возбудителями чумы, микобактериями туберкулеза и бациллами сибирской язвы. Возможно, при интерференции бактерий происходит блокирование наиболее чувствительных клеток тканей, что создает неблагоприятные условия для одного из микробов. В иммунитете при вирусных болезнях огромную роль играет интерференция вирусов, о механизме которой будет сказано ниже.

Определенное значение в иммунитете имеет нормальная микрофлора, которая в одних случаях проявляет себя в отношении патогенных микробов как антагонист, в других — как синергист (см. стр. 73).

В явлениях невосприимчивости большое значение имеет наследственная обусловленность силы иммунного ответа. Один и тот же препарат у лиц одного генотипа вызывает сильный иммунологический ответ, у другого — слабый. Признак силы иммунологического ответа наследуется как доминантный, не сцепленный с полом и детерминирован-

более чем одной парой генов. В образовании антител также определенную роль играет генотип, от которого зависит возникновение активных центров антител, обладающих специфичностью и являющихся составной частью иммуноглобулина. Ареактивность тканей, присущая родительской линии, является доминантным признаком.

## ФОРМЫ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА

В зависимости от того, против каких агентов направлены защитные силы макроорганизма, иммунитет подразделяют на антибактериальный и антитоксический, противовирусный и противопаразитарный. Такое деление иммунитета ни в коей степени не исключает единства всех защитных реакций и их взаимосвязи. Абсолютно автономных форм иммунитета не существует, все они взаимосвязаны и проявляют свое защитное действие в целостном организме и при участии всех систем. При одних инфекционных заболеваниях выступает в более выраженной степени форма иммунитета, при других — антибактериальный. Это дифференцированное проявление иммунитета определяется биологическими особенностями возбудителя и теми защитными реакциями, которые сформировались в процессе эволюции микро- и макроорганизма.

## Антибактериальный иммунитет

При активном проявлении защитных сил организма типичной клинической картины болезни не наблюдают, заражение не приводит к заболеванию человека. В крови и ретикуло-эндотелиальной системе микробы подвергаются воздействию на них клеточных и гуморальных факторов.

Стерильный и нестерильный (инфекционный) иммунитет. Под стерильным иммунитетом подразумевают состояние невосприимчивости, при котором организм полностью освободился от возбудителя. К такого рода невосприимчивости относят иммунитет после перенесения коклюша, натуральной оспы и др.

При бруцеллезе, туберкулезе, лептосифилисе и других длительно проте-

каких заболеваниях относительная невосприимчивость совпадает на определенный промежуток времени с наличием в организме возбудителей инфекционных болезней. Такой иммунитет называют нестерильным (инфекционным, депрессивным). При хронических заболеваниях длительное время удается одновременно выявлять в организме как возбудителей инфекции, так и относительный иммунитет к повторному заражению или к обострению еще имеющейся инфекции.

Одновременно с развитием инфекционного процесса возникают и формируются специфические защитные реакции. Таким образом, через стадию нестерильности проходит развитие всех без исключения защитных реакций, завершающихся образованием стерильного иммунитета. Следовательно, вначале полагается инфекционный, а затем постинфекционный иммунитет, фаза нестерильного иммунитета. Эта общая закономерность присуща и тем инфекционным болезням, которые протекают длительно (хронически), — малярии, бруцеллезу, туберкулезу и др.

#### Антитоксический иммунитет

При заболеваниях, возбудители которых продуцируют экзотоксины, избирательно поражаются определенные ткани и органы. В процессе эволюции защитных реакций организм выработал способность обезвреживать не только микробы, но и их яды — токсины. Обезвреживание токсинов происходит главным образом путем нейтрализации их антитоксинами.

В практике иммунизации против дифтерии и столбняка антитоксический иммунитет воспроизводят путем введения анатоксина, а специфическое лечение больных дифтерией, столбняком, ботулизмом, газовой анаэробной инфекцией проводят соответствующими антитоксическими сыворотками.

Однако и антитоксический иммунитет нельзя сводить только к реакции нейтрализации. При заражении токсигенными микробами организм отвечает выработкой защитных механизмов, направленных как против токсина, так и против возбудителя.

#### Противовирусный иммунитет

При многих вирусных заболеваниях (корь, краснуха, ветряная оспа, желтая лихорадка, натуральная оспа, паротит и др.) вырабатывается прочный иммунитет, иногда пожизненный. Только после некоторых вирусных инфекций (вирусный насморк, лихорадка денге, москитная лихорадка) образуется слабо напряженного невосприимчивость.

Установлено, что лейкоциты и клетки ретикуло-эндотелиальной системы не играют существенной роли в обезвреживании вирусов, являющихся облигатными внутриклеточными паразитами. Отмечено, что фагоциты, содержащие вирусы, не обладают способностью фагоцитировать бактерии. Следовательно, в ряде случаев вирусные инфекции снижают неспецифическую резистентность к бактериальным заболеваниям. Вирусы подавляют функцию лимфоцитов, продуцирующих антитела.

Наиболее важным защитным механизмом следует считать пирогенное действие факторов, способных вызывать лихорадку. При отсутствии чувствительных к вирусу клеток наступает гибель внедрившихся в организм возбудителей.

Большое значение имеет иммунитет, связанный с выделительными функциями организма. При целом ряде вирусных заболеваний удаётся вывести вирусы через верхние дыхательные пути, кишечник и почки.

В иммунитете против вирусных болезней определенное значение имеют термостабильные и термолабильные сывороточные ингибиторы, а также антитела, способные нейтрализовать вирус до того, как он свяжется с чувствительными клетками.

При использовании в качестве антигена рибосом получены антитела против РНК, которые преципитируют ее и различные полирибонуклеотиды.

Одни вирусы при заражении культур тканей нейтрализуются антителами, другие не обезвреживаются и могут обусловить распространение инфекции. При остро протекающей вирусной инфекции, сопровождающейся цитопатическим эффектом, антитела оказывают защитное действие; при латентной форме инфекции они не влияют на разви-

тие инфекции, вызванной тем же вирусом. Нейтральный комплекс вирус — антитело может быть реактивирован путем разведения, изменений pH и другими факторами. Вирус может быть реактивирован и из сверхнейтрлизованного комплекса воздействием фреона.

К гуморальному противовирусному иммунитету следует отнести способность некоторых клеток макроорганизма вырабатывать адаптивные ферменты (дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза), способные разрушать соответствующие нуклеиновые кислоты вирусов, обуславливающие инфекционные процессы, не повреждая нуклеиновые кислоты клеток макроорганизма. В 1 мл крови здоровых людей содержится около 5 мкг нуклеаз. Чтобы разрушить вирионы, имеющие оболочки, требуется не менее 50 мкг/мл, а для разрушения вирионов без оболочек — 3 мкг/мл.

Противовирусный иммунитет может проявляться в результате интерференции (взаимное ослабление) вирусов. Механизм этой защиты зависит не от антител, а от способности одного вируса нейтрализовать действие другого путем блокады чувствительных клеток.

Сущность интерференции не выяснена. Предполагают, что между интерферирующими вирусами происходит конкуренция за субстраты в клетках хозяина, которые они используют для жизнедеятельности.

Вероятно, при интерференции генетическая детерминантная система (ДНК или РНК) одного вируса препятствует проявлению генетической системы другого вируса.

Интерференция имеет место между определенными штаммами одного и того же вида вирусов. Так, например, вакцинные штаммы против бешенства, гриппа, желтой лихорадки обладают интерферирующими свойствами в отношении возбудителей этих заболеваний.

Установлено явление интерференции между вирусами, поражающими животных и человека. Эта несовместимость была выявлена между возбудителями бешенства и ящура, между возбудителями бешенства, осповакцины и вирусом герпеса, между вирусом полиомиелита и вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

Проявление антагонизма между вирусами имеет большое практическое зна-

чение, так как может быть использовано для специфической профилактики вирусных болезней.

Под влиянием вируса некоторые клетки становятся резистентными к повторному заражению этим же вирусом. Отмечено, что в питательной среде культур тканей появляется вещество, способное создавать неблагоприятные условия для развития вируса. Такого рода иммунитет не обладает строго выраженной специфичностью. Как установлено, он обуславливается наличием в крови и интерферона, представляющего собой протени с молекулярным весом 44 000—52 000, он устойчив к низким температурам и ультрафиолетовым лучам, не теряет своей активности при pH от 2,0 до 10,0, не обладает антигенным свойством, лишен токсичности. Интерферон, образовавшийся под действием ДНК или РНК одного вируса, активен против ряда других вирусов. При обычном течении вирусного заболевания клетки могут в течение одного или двух дней выработать такое количество интерферона, которое способно приостановить инфекционный процесс. Интерферон обладает свойствами ингибитора с широким спектром действия.

Предполагают, что интерферон проникает в новые клетки, стимулирует продукцию нового белка или полипептида, который представляет собой ингибитор, задерживающий размножение вирусов. Возможно, интерферон не поглощается клетками, но как катализатор стимулирует изменения в клетке, которые приводят к продукции антивирусного вещества. Интерферон, вероятно, нарушает процесс трансляции вирусной информации, подавляет образование полисом, состоящих из вирусных информационных РНК и клеточных рибосом. Под влиянием вирусных агентов клетки, обработанные интерфероном, погибают, и тем самым предупреждается поражение остальных клеток популяции, так как в инфицированных вирусами клетках происходит abortивный цикл благодаря наличию в них ингибитора, образовавшегося под влиянием интерферона.

#### Противоопухолевый иммунитет

Этот иммунитет характеризуется слабой напряженностью. Опухолевые клет-



ки не обладают генетической гетерогенностью, вследствие чего при опухолях не происходит отторжения ткани (трансплантационного иммунитета). Вирусы опухоли обладают антигенными свойствами и могут создавать иммунитет. Опухолевые клетки полиомы, обработанные вирусом, приобретают антигенные свойства, вызывают выработку иммунитета, не связанного с антителами.

Противоопухолевый иммунитет обуславливается какими-то еще не изученными факторами, находящимися в лейкоцитах, действующими против мишеней (реагирующей единицы в генетическом аппарате). Опухолевые клетки утрачивают нормальные антигены и приобретают новые. При формировании опухолей возникает I-глобулин (альфа-фетопротени). Он обнаруживается в клетках печени и по его наличию в крови можно выявлять рак этого органа. Однако I-глобулин не является строго специфическим.

#### Противопаразитарный иммунитет

Невосприимчивость к патогенным паразитам характеризуется многообразием механизмов. Выработка иммунитета зависит от характера локализации паразита. Одни из них локализуются в тканях (трипаносомы, лейшмании, малярийные плазмодии), другие — в просвете кишечника (*Entamoeba histolytica*), третьи — в просвете кишечника и тканях (кишечные балантидии, кокцидии, гельминты).

Противопаразитарный иммунитет обуславливается защитным действием антител и повышенной активностью фагоцитов. Под влиянием антител у паразитов глубоко нарушаются жизненные процессы и затем происходит растворение самих паразитов. Фагоциты под влиянием опсоинов поглощают и переваривают мелких паразитов, крупных паразитов они иммобилизуют в тканях.

Обычно вначале активное действие проявляют микрофаги, а затем в борьбу с паразитом вступают макрофаги, которые оказывают более эффективное действие. Число защитных клеток резко возрастает, и это в ряде случаев является показателем инфицированности организма тем или другим видом паразита.

Несмотря на общность естественных иммунных реакций при паразитарных и бактериальных инфекциях, проблема профилактической вакцинации против паразитарных заболеваний до сего времени не разработана. Только в отношении кожного лейшманиоза (болезнь Борковского) Н. И. Латышевым получена вакцина, используемая в эндемических очагах.

#### Коллективный иммунитет

Кроме указанных форм иммунитета, существует понятие коллективного иммунитета (группового, очагового). Такого рода невосприимчивость создается в результате перенесения явных или скрытых заболеваний, а также под влиянием исцеления в определенных очагах эпидемических вспышек. В большинстве своем коллективный иммунитет является постинфекционным. В местах с высокой заболеваемостью эпидемическим гепатитом и полиомиелитом также отмечается формирование выраженного коллективного иммунитета.

Коллективный иммунитет создается в результате не только эпидемических вспышек, но и планомерной иммунизации населения. Правильно поставленная работа по проведению специфической профилактики дифтерии обеспечивает значительное снижение заболеваемости, а также и полную ликвидацию этой болезни, широко распространенной до проведения обязательной иммунизации. Благодаря систематической вакцинации всего населения СССР против оспы в течение многих лет поддерживается прочный искусственный иммунитет, препятствующий как появлению заболевания, так и существованию вируса оспы.

#### Трансплантационный иммунитет

В течение многих лет основной задачей иммунологии была разработка методов стимулирования иммунитета. В связи с развитием хирургической техники по пересадке органов и тканей большие усилия прилагаются для изыскания средств, с помощью которых можно будет подавлять защитные реакции, направленные на разрушение пересаженных трансплантатов (кожа, почки, сердце, и др.).

Трансплантационный иммунитет объясняется тем, что пересаживаемый трансплантат генетически отличается от тканей и органов реципиента. В геноме донора содержатся гены, отсутствующие у реципиента, т. е. вводимая ткань является генетически чужеродной. В экспериментах на животных специальные линии показано, что отличие по одной группе генов двух особей неизбежно обуславливает антигенную гетерогенность. Успех трансплантаций зависит от биологической, биохимической, иммунологической совместимости тканей или органов донора и реципиента, которые должны быть в генетическом отношении идентичными. Полная совместимость клеток тканей возможна только между однойцовыми близнецами и между животными чистых линий, выведенных путем близкородственного скрещивания.

Если ткани донора и реципиента неидентичны, то реципиент отвечает выработкой трансплантационного иммунитета, приводящего к разрушению пересаженной ткани или органа. Трансплантационный иммунитет осуществляется главным образом лимфоцитами путем непосредственного контакта с клетками трансплантата. Лимфоциты проникают в ткань трансплантата, вызывая его разрушение и последующее рассасывание. Плазматические клетки, продуцируемые в большом количестве организмом реципиента, наводят пересаженный орган и закупоривают мелкие сосуды, вызывая асфиксию тканей.

В большинстве случаев некроз и отторжение гомотрансплантатов в результате трансплантационного иммунитета наступают через 8—23 дня после пересадки, иногда через несколько месяцев.

Предотвращение развития трансплантационного иммунитета может быть осуществлено путем подавления активности иммуногенных тканей введенным антиметаболитом (меркаптопурины, меркаптоптерины), гормонов надпочечников (кортизон), рентгеновского облучения и других воздействий. Однако такого рода мероприятия часто приводят к тяжелым осложнениям и пока не могут быть использованы в клинической практике. Наиболее перспективным является метод подавления реактивности иммуногенной ткани к чужеродным белкам с помощью воспроизведения толерантности (см. стр. 136).

При анализе 150 пересадок сердца специалисты пришли к заключению, что ткани реципиента не должны различаться более чем по двум группам генов, при большей несовместимости вероятность отторжения будет очень высокой.

Основными требованиями при пересадке органов и тканей являются: полное совпадение групп крови донора и реципиента, наличие максимальной качественной совместимости, в момент пересадки не должно быть тканевых антител, тщательное предупреждение развития инфекционных болезней и развития осложнений, связанных с использованием антилимфоцитарных сывороток, повышенной дозы облучения.

### РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА И ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Взаимодействие между антигеном и антителом происходит по типу коллоидных и химических реакций, оно характери-

зуется специфичностью. Молекулы антигена и антитела соединяются своими концевыми группами (рис. 63), в резуль-



Рис. 63. Схема соединения антигена с антителом.

тате образуются различные комплексы (рис. 64—66); иногда эти соединения обратимы.

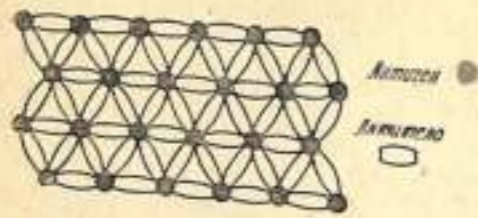


Рис. 64. Оптимальное соотношение антигена и антитела.

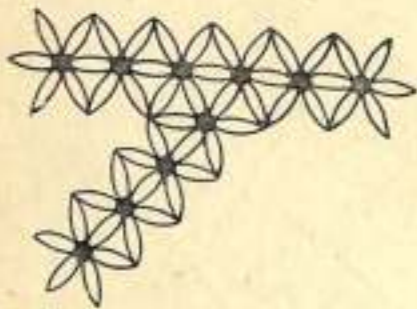


Рис. 65. Строение комплекса антиген—антитело при избытке содержания антитела.

Специфичность антитела связана, вероятно, с определенной химической группой, электронное поле которой известным образом соответствует электрической характеристике антигена. Все серологические реакции, обусловленные взаимодействием антигена и антитела, протекают в две фазы.

### АНТИТОКСИНЫ И РЕАКЦИЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ТОКСИНА АНТИТОКСИНОМ

Антитоксины — антитела, обладающие способностью взаимодействовать с соответствующими токсинами и нейтрализовать их.

Как уже было указано (см. стр. 108), некоторые микроорганизмы обладают способностью вырабатывать экзотоксины.

Для реакции нейтрализации токсина антиоксином требуются определенные условия: количественные соотношения, необходимое время взаимодействия и оптимальная температура. В основе нейтрализации токсина антиоксином лежит физико-химическая реакция. Внешнее проявление соединения токси-

Первая (химическая) фаза является специфической и характеризуется соединением соответствующих групп антигена и антитела. Вторая фаза неспецифическая и представляет собой коллоидную реакцию. Антиген, соединенный с антителом и окутанный сыворо-

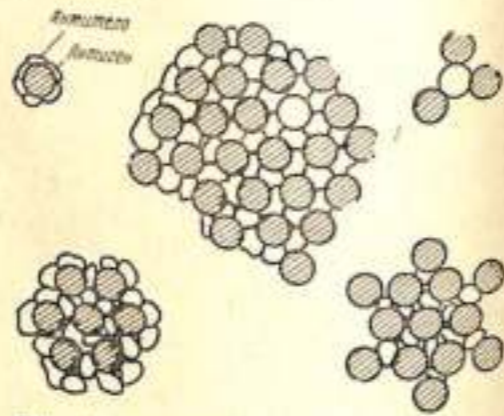


Рис. 66. Различные количественные соотношения между молекулами антигена и антитела.

точным белком, в частности комплексом, обладает способностью адсорбироваться на поверхности разных клеток, в том числе и фагоцитов, что обуславливает более совершенный и полный фагоцитоз.

Исследования, проведенные в последние годы, детализировали механизмы иммунологических реакций, однако очень многие вопросы остаются еще неразрешенными и целый ряд положений носит гипотетический характер.

на с антиоксином в условиях опыта *in vitro* представляет феномен флоккуляции — помутнение в пробирке, содержащей смесь токсина и антитоксина. Феномен флоккуляции является специфической реакцией и его используют в сывороточном производстве для определения степени активности или силы действия антитоксических сывороток. За единицу измерения силы антитоксической сыворотки принята ME — международная единица. ME — это такая доза антитоксической сыворотки, которая способна нейтрализовать определенное количество D<sub>100</sub> токсина. В соответствии с рекомендацией Комитета

экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов международной единицей (ME) считается определенное количество миллиграммов сыворотки в физиологическом растворе с 66% по объему глицерина. Образцы (эталон) таких сывороток хранятся в Международной лаборатории биологических стандартов Государственного института сывороток в Копенгагене (Дания).

Реакция происходит между токсином и антиоксином по типу сложных соотношений, вычисляемых по специальным уравнениям адсорбционных изотерм. Опытами доказано, что в процессе обезвреживания токсина принимают участие свободные аминогруппы токсинов, их связывание сопровождается утратой токсичности.

Лечебное действие антитоксических сывороток зависит не только от их крепости, количества ME в 1 мл, но и avidности («жадности») — быстроты, полноты и прочности соединения между токсином и антиоксином.

Методы получения и титрования сывороток. Антитоксические сыворотки получают путем гипериммунизации животных (лошадей). После окончания полного курса иммунизации в крови животного накапливается большое количество антитоксинов, затем производят частичное или полное кровопускание, кровь собирают в бутылки, в которых она свертывается, а над сгустком отделяется прозрачная желтая жидкость — сыворотка.

Полученную сыворотку проверяют на стерильность, пирогенность (способность вызывать повышение температуры у животных при парентеральном введении) и устанавливают титр ее, т. е. определяют количество ME в 1 мл.

Титрование антитоксических сывороток осуществляют с помощью определенных стандартов токсинов на животных: морских свинок, белых мышах, кроликах, вводя им смесь определенного количества стандартного токсина и различных доз испытуемой сыворотки.

### ПРЕЦИПИТИНЫ И РЕАКЦИЯ ПРЕЦИПИТАЦИИ

Преципитинами называются антитела, вызывающие при контакте со специфическим антигеном образование преципитата.

Титрование, например, антитоксической противодифтерийной сыворотки производят по Эрлиху и Ремеру на животных (*in vivo*) и методом флоккуляции (*in vitro*) по Рамону. Основные сведения по этому вопросу имеются в практическом руководстве.

Пирогенность определяют путем введения кроликам 0,1 мл сыворотки на 1 кг веса. Температуру измеряют через 5, 30 и 120 минут. Если температура повышается больше чем на 1°, то сыворотка пирогенна.

В настоящее время для диагностических целей применяют метод определения токсичности дифтерийных (стрептококковых, стафилококковых) культур на плотных питательных средах. Он основан на взаимодействии гамма-глобулина антитоксической сыворотки и токсина, продуцируемого дифтерийными бактериями в процессе роста. Для этой цели стерильную полоску фильтровальной бумаги, смоченную гамма-глобулином антитоксической противодифтерийной сыворотки, помещают в центральной части чашки Петри и заливают питательной средой, затем производят посевы штрихами перпендикулярно к полоске фильтровальной бумаги. Если культура образует экзотоксин, то он диффундирует в питательную среду и вступает в реакцию преципитации с антиоксином. Образующийся преципитат можно наблюдать в виде нежных стрел-усиков по обе стороны от штриха культуры (см. стр. 259, рис. 116).

Существует несколько модификаций этого метода. Он может быть воспроизведен и в жидкой питательной среде.

Антитоксические сыворотки в определенном количестве антитоксических единиц (AE) применяют с лечебной и профилактической целью при столбняке, ботулизме, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, при укусе змей.

Очищенные сыворотки обладают лучшими лечебными и профилактическими свойствами и почти не вызывают сывороточной болезни.

Реакция преципитации представляет собой взаимодействие антигена (преципитиногена) и антитела (преципитина) в присутствии электролита (0,85% рас-

твор NaCl) с образованием осадка (рис. 67) или преципитата.

Реакция преципитации наиболее четко получается при наложении прозрачного фильтра (раствора антигена) на прозрачную преципитирующую сыво-



Рис. 67. Молекулы вируса мозаичной болезни табака, осажженные антителами.

ротку; на границе соприкосновения реагирующих ингредиентов сравнительно быстро появляется серовато-белого цвета кольцо (рис. 68, а).



Рис. 68. Реакция преципитации. а — в пробирке; б — в агаре; в — иммуноэлектрофорез нормальной сыворотки (внизу) и патологической (вверху).

По своему механизму эта реакция сходна с реакцией флоккуляции и в основе ее лежат физико-химические взаимоотношения высокодисперсных коллоидов.

Реакция преципитации обладает специфичностью и чувствительностью. Она позволяет обнаруживать антиген (преципитиноген) в разведении до 1 : 1 000 000 и 1 : 10 000 000.

146

Преципитиногены при парентеральном их введении вызывают в организме образование преципитинов и вступают с ними в соединение. В качестве преципитиногенов могут быть использованы белки животного, растительного и микробного происхождения: кровь, сыворотка, экстракты из различных органов и тканей, пищевых продуктов животного происхождения (мясо, рыба, молоко), фильтраты культур микробов или тканей, пораженных ими.

Преципитиногены возбудителей сибирской язвы, чумы, туляремии термоустойчивы. Некоторые преципитиногены выдерживают нагревание до температуры 120—180°.

Реакцию преципитации используют в диагностике сибирской язвы, туляремии и др.; при типизации и изучении антигенной структуры некоторых групп бактерий; в судебной медицине с помощью реакции преципитации определяют происхождение кровяных пятен, спермы; в санитарной экспертизе выявляют примеси молока одного вида животного к другому, добавление искусственного меда к натуральному, фальсификацию мясных, рыбных, мучных изделий и т. д., в биологии устанавливают генетические связи близких между собой видов животных, растений, микроорганизмов.

Наибольшее распространение реакция преципитации получила в диагностике сибирской язвы (реакция Асколи) путем обнаружения антигена сибиреязвенных бацилл в экстрактах из органов животных, кожи, шерсти, волос, а также для контроля выпускаемой продукции: полшубков, меховых воротников, кисточек для бритья и других изделий. Эту реакцию называют

реакцией термопреципитации, так как экстракт, подлежащий исследованию, предварительно кипятят, затем фильтруют до прозрачного состояния и накладывают на преципитирующую сибиреязвенную сыворотку.

Реакцию термопреципитации (коллекция преципитация) широко используют для диагностики чумы и туляремии при исследовании экстрактов, приготовленных из внутренних органов (селезенка, печень) трупов диких грызунов.

В специальных лабораториях имеется набор преципитирующих видоспецифических сывороток, которые получают путем длительной иммунизации животных соответствующими антигенами (преципитиногенами). По окончании курса иммунизации у животных (кролики, ослы, бараны, козы) берут кровь, получают сыворотку и определяют силу ее действия.

Титром преципитирующей сыворотки называют то наибольшее разведение антигена (преципитиногена), при котором получается ясно выраженная реакция преципитации. Преципитирующую сыворотку берут в цельном виде. Это объясняется тем, что дисперсность преципитирующей сыворотки меньшая по сравнению с преципитиногеном. Поэтому для получения оптимальных количественных соотношений частей действующих ингредиентов разводят не сыворотку, а антиген.

С целью дифференциации антител против разных антигенов используют метод диффузионной реакции преципитации с антисывороткой, смешанной с желатиной или агаром. После наложения растворов антигена в толще такого ага-

ра возникают легко видимые зоны преципитации, причем каждая специфическая пара антиген — антитело имеет свою зону. Этот метод в дальнейшем был усовершенствован. В лунки, сделанные в агаре на чашках Петри, помещают растворы антигенов и антител, которые диффундируют в гель и, встречаясь друг с другом, образуют линии преципитации. Слияние концов преципитационных полос свидетельствует о тождестве антигенов сравниваемых систем (рис. 68, б).

Реакцию преципитации можно ставить и на бумаге. Если смесь антигенов разделить методом бумажного электрофореза, а затем полоски бумаги обработать иммунной сывороткой, то на ней в определенных местах образуется преципитат, по локализации которого судят о природе антигена, если известно происхождение антитела, и наоборот.

Реакция преципитации вошла в основу метода иммуноэлектрофореза. Вначале разделяют антиген в электрическом поле, затем проявляют его антисывороткой, помещенной в канавку, расположенную параллельно линии, вдоль которой двигались при электрофорезе антигены. Каждый антиген дает с антителом индивидуальную дугу. По числу и расположению дуг можно судить о наличии в исследуемом растворе тех или иных антигенов. С помощью иммуноэлектрофореза выявлены ранее неизвестные антигенные фракции в различных комплексах. Он позволяет обнаруживать патологические отклонения в сыворотках больных людей (рис. 68, в). Методика постановки реакции преципитации приведена в практическом руководстве.

## АГГЛЮТИНИНЫ И РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ

Агглютинины — антитела, обладающие способностью склеивать соответствующие микробы с образованием видимых простым глазом конгломератов.

Добавление к взвеси микробов соответствующих иммунных сывороток вызывает склеивание микробных клеток (рис. 69) в виде хлопьев или зерен. Это явление получило название агглютинации. Реакция агглютинации имеет место и при смешивании с соответствующими иммунными сыворотками эритроцитов, дрожжей и других клеток.

Реакция агглютинации и преципитации, так же как и реакция флоккуляции, подчинена физико-химическим закономерностям взаимоотношений коллоидных систем. В этой реакции участвуют антитело (агглютинин) и антиген (агглютиноген), взаимодействие их происходит в определенных количественных соотношениях и в присутствии электро-

лита (0,85% раствора NaCl). По своему механизму и внешнему проявлению она сходна с реакцией преципитации. Обе реакции сопровождаются образованием видимых осадков антигенов с той разницей, что в реакции агглютинации в качестве антигена участвуют микробные тела, а в реакции преципитации — очень мелкие частицы растворенного антигена, требующие для полного взаимодействия большого количества антигенов.

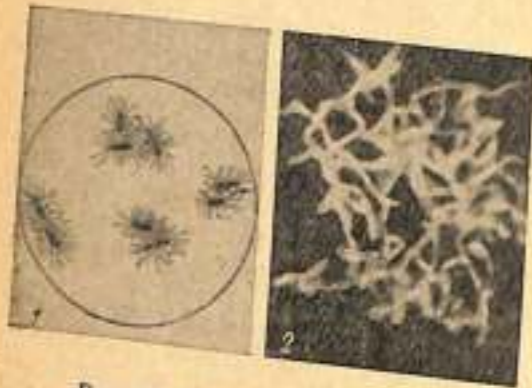


Рис. 69. Реакция агглютинации. 1 — жгутиковая; 2 — соматическая.

Реакция агглютинации характеризуется специфичностью, но может встречаться групповая агглютинация, т. е. склеивание близких родственных микробов, хотя и в более слабых разведениях сыворотки.

Антигенная структура бактерий весьма разнообразна. В одних и тех же штаммах бактерий могут быть групповые, видовые и типовые антигены. Бактерии, близкие друг к другу, состоят из различных антигенных частиц и при иммунизации ими животных в крови образуются соответствующие им агглютинины. Схематически это можно изобразить следующим образом.

Вид бактерий	A	B	C
Антигены (агглютиногены)	abc	bcd	cde
Антитела (агглютинины)	$a_1b_1c_1$	$b_1c_1d_1$	$c_1d_1e_1$

Как видно из схемы, сыворотка, полученная против микроба А, хорошо агглютинирует микроб А, так как агглю-

тинины  $a_1, b_1, c_1$  полностью соответствуют агглютиногенам abc; эта же сыворотка агглютинирует микроб В (в несколько меньшей степени) вследствие гомологичности  $b_1, c_1$ -агглютининов и bc-агглютиногенов, а также и микроб С (еще в меньшей степени) благодаря общности  $c_1$ -агглютинина и с-агглютиногена. Такие же взаимоотношения между сывороткой против микроба В и микробами В, С и А и т. д.

Разнообразие антигенов в микробных клетках является закономерным процессом и отражает закон гомологических рядов внутривидовой и межвидовой изменчивости бактерий (см. стр. 189). Таким образом, при иммунизации животного одним видом микроба могут возникнуть агглютинины не только к этому виду, но и к другим родственным видам бактерий, имеющим общие групповые антигены.

Для выявления специфических агглютининов в сыворотках животных, иммунизированных сложным комплексом антигенов бактериальной клетки, применяется метод адсорбции агглютининов (реакция истощения Кастеллани). Он заключается в том, что из сыворотки иммунизированного животного, в которой имеется несколько агглютининов, сначала извлекают путем прибавления бактерий агглютинины, склеивающие только бактерии этого вида, а затем сыворотку, лишенную этих агглютининов, проверяют на наличие других агглютининов прибавлением других видов бактерий.

С помощью метода адсорбции агглютининов изучают антигенную структуру бактерий, используемых для приготовления агглютинирующих и лечебных сывороток, вакцин и диагностикумов. Агглютинирующие сыворотки, полученные методом адсорбции агглютининов, называют монорецепторными. Они позволяют более точно устанавливать видовую или типовую принадлежность возбудителя сальмонеллезов и дизентерии.

У подвижных микробов различают жгутиковые (H) и соматические (O) антигены. При иммунизации животных подвижными бактериями вырабатываются соответственно H-агглютинины и O-агглютинины. Жгутиковые агглютинины вызывают более быстрое склеивание микробов в виде рыхлых хлопьев

(рис. 69, 1; рис. 70), соматические агглютинины сравнительно медленно образуют конгломераты бактерий в виде мелких зерен (см. рис. 69, 2). H-агглютинация иначе называется крупнохлопчатой, O-агглютинация — мелкозернистой.

Бактерии, содержащие Vi-антиген, слабо или совсем не агглютинируются O-сыворотками, но хорошо агглютинируются Vi-сыворотками. Это показывает, что O- и Vi-антигены, так же как O- и Vi-антитела, имеют различную структуру.



Рис. 70. Реакция агглютинации лептоспир в темном поле.

Рядом наблюдений и исследований было установлено, что некоторые микробы из группы нормальной микрофлоры кишечника приобретают свойства агглютинироваться сыворотками больных. Так, например, при дизентерии кишечная палочка иногда агглютинируется дизентерийной сывороткой. Это свойство многих микробов, не являющихся возбудителями, агглютинируются сывороткой больного, от которого они были выделены, было названо параагглютинацией, а причина ее появления — параиммунитетом.

Явление параагглютинации происходит вследствие изменчивости микробов и в первую очередь их антигенной структуры. Механизм этого процесса, как полагают, заключается в том, что дезоксирибонуклеиновая кислота одного вида микроба может обуславливать

трансформацию другого вида сочлена микробной ассоциации или паразитоценоза и тогда этот другой вид микроба приобретает свойства первого вида (см. генетика микроорганизмов).

Реакция агглютинации может происходить в результате действия неспецифических факторов (без наличия агглютинирующей сыворотки): основных коллоидных растворов красителей, кислот. Такие неспецифические реакции возможны и в присутствии одного изотонического раствора у микробов, которые были подвергнуты значительным изменениям в результате длительного их хранения, а также у бактерий в R-форме.

Степень появления специфической реакции агглютинации зависит от концентрации соли (электролита), концентрации сыворотки, густоты взвеси бактерий, pH, влияния температуры, встряхивания, перемешивания и т. д.

Особое значение в серологических реакциях имеют отрицательные зоны агглютинации. В слишком больших, а также в малых концентрациях сыворотки реакция агглютинации не происходит. Эти особенности присущи всем реакциям иммунитета и должны учитываться в практической работе при диагностике инфекционных болезней.

Задержка реакции агглютинации зависит не только от несоответствия оптимальной концентрации антител, но и от других факторов — качества антигена, pH, отсутствия электролита, а также от наличия неполных или частично денатурированных антител, способных связываться с антителами, но не обладающих свойствами вызывать видимой реакции in vitro.

Реакцию агглютинации широко применяют в практике серологической диагностики брюшного тифа, паратифов А и В (реакция Видаля), бруцеллеза (реакция Райта), сыпного тифа (реакция с риккетсиями Провачека), туляремии, лептоспирозов и других заболеваний, когда с помощью известных микробов (диагностикумов) определяют в сыворотках больных соответствующие агглютинины.

Для выявления у носителей сальмонеллы брюшного тифа Vi-антител нашла широкое применение в лабораторной практике Vi-агглютинация.

Реакцию агглютинации используют для идентификации выделенных у больных людей и животных микробов с применением заранее известных агглютинирующих сывороток.

Кроме прямой агглютинации, в практике диагностики инфекционных забо-

беркулеза (реакция Миддлбука — Дюбо), токсоплазмоза и др.

Непрямую агглютинацию (реакция Бойдена) используют для выявления антител к антигенам, не имеющим корпускулярной структуры (белковые комплексы). Для этой цели эритроциты

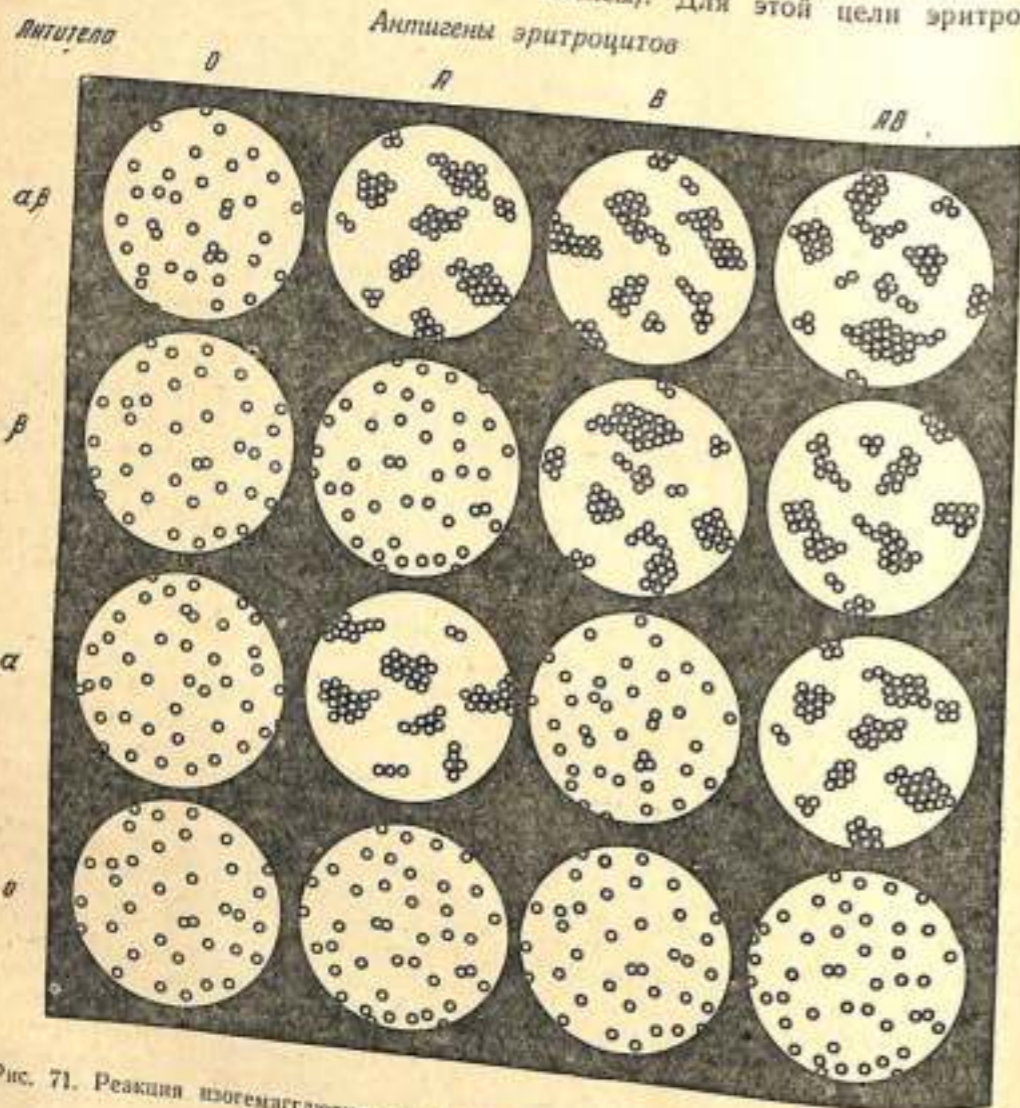


Рис. 71. Реакция изоагглютинации, используемая для определения группы крови.

леваный применяют непрямую агглютинацию. Наиболее эффективной является непрямая гемагглютинация. Сущность этой реакции заключается в том, что антиген адсорбируется на поверхности эритроцитов барана, затем ставят реакцию агглютинации с этими эритроцитами и сыворотками больных. В частности, эту реакцию применяют при диагностике брюшного тифа и паратифов, сыпного тифа, ту-

предварительно обрабатывают слабым раствором (1 : 20 000—1 : 80 000) танниновой кислоты в течение 10 минут при температуре 37°, после чего к взвеси эритроцитов добавляют антиген, адсорбция которого происходит в течение нескольких минут при комнатной температуре. Эта реакция является весьма чувствительной и позволяет обнаруживать антитела в более высоких разведе-

Для получения быстрого ответа в качестве ориентировочных методов в ряде случаев используют ускоренные реакции агглютинации: реакцию Нобля для распознавания сыпного и брюшного тифов, реакцию Хеддльсона при бруцеллезе, реакцию Минкевича при сыпном тифе и туляремии, реакцию агглютинации с люминесцирующими сыворотками для выявления возбудителей кишечных инфекций, сибирской язвы и др.

В хирургической практике переливания крови широкое применение находят реакция изоагглютинации, с помощью которой определяют группы крови. Для этой цели необходимо иметь две агглютинирующие сыворотки (β и α) получаемые от людей, принадлежащих к группе А и В. На поверхность предметного стекла или фарфоровой тарелки отдельно наносят по 1—2 капли каждой из сывороток, куда затем вносят по небольшой капле испытуемой крови, тщательно их перемешивают и по реакции гемагглютинации устанавливают групповую принадлежность крови (рис. 71).

### ЛИЗИНЫ И РЕАКЦИЯ ЛИЗИСА

Лизинами называют специфические антитела, вызывающие растворение бактерий, клеток растений и животных.

Таким образом, лизис бактерий (рис. 72) происходит при участии двух ингредиентов: специфического антите-

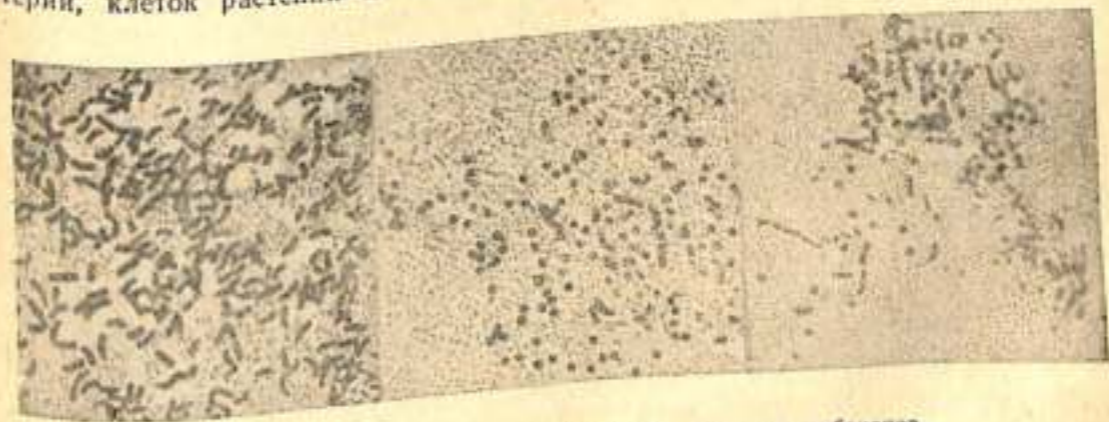


Рис. 72. Последовательные фазы лизиса холерных вибрионов.

Под влиянием антител и комплемента происходит растворение микробных тел (бактериолиз), или бактерицидное действие, сопровождающееся умерщвлением микробов без заметных морфологических их изменений.

да, содержащегося в иммунной сыворотке, и неспецифического вещества свежей нормальной или иммунной сыворотки — комплемента.

Антитело, которое вместе с комплементом вызывает лизис бактерий,

Ж. Борде назвал сенсibilизатором, а П. Эрлих — амбоцептором. Его называют лизинном — бактериолизинном, гемолизинном, цитоллизинном и т. д.

Лизины обладают способностью растворять бактерии, трепонемы, лептоспиры, а также глубоко нарушают структуру эритроцитов, лейкоцитов и других клеток. Они характеризуются всеми основными свойствами антител с той только разницей, что действуют на антиген обязательно в присутствии комплемента.

Комплекмент представляет собой белковое вещество, состоящее из смеси глобулинов и мукопротеина; происхождение его такое же, как и других глобулинов организма. Предполагают, что комплекмент имеет сходство с некоторыми гидролитическими энзимами и содержит в своем составе сульфгидрильную группу.

Комплекмент содержит 4 фракции: С<sup>1</sup>, С<sup>2</sup>, С<sup>3</sup>, С<sup>4</sup>. Фракция С<sup>1</sup> относится к эйглобулину, фракция С<sup>2</sup> и С<sup>4</sup> — к псевдоглобулинам, фракция С<sup>3</sup>, является липопротеином. Фракции С<sup>1</sup> и С<sup>2</sup> термолабильны (разрушаются при температуре 55—56°), фракции С<sup>3</sup> и С<sup>4</sup> относительно термостабильны (инактивируются при температуре 60—66°). Фракция С<sup>3</sup> включает в себя 6 подфракций (а, б, с, д, е, f) и под влиянием зимозана и температуры 37° инактивируется и лишает сыворотку комплементсвязывающих свойств.

Комплекмент очень чувствителен к нагреванию, разрушается при температуре 56° в течение 30 минут, а также при длительном хранении, продолжительном встряхивании, от действия ультрафиолетовых лучей, химических веществ. Комплекмент легко адсорбируется на поверхности различных ве-

### РЕАКЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА

Специфическое взаимодействие антитела и антигена сопровождается адсорбцией комплемента. Ввиду того что процесс адсорбции комплемента комплекментом антиген — антитело не поддается наблюдению, в 1901 г. Ж. Борде и О. Жангу в качестве индикатора ввели в эту реакцию вторую систему (гемолитическую), состоящую из взвеси эритроцитов и соответствующей гемолитической сыворотки, с по-

мощью которой выявляют связывание комплемента.

В реакцию связывания комплемента используют две системы: антиген + антитело + комплекмент (первая система), взвесь эритроцитов + гемолитическая сыворотка (вторая система). Обе системы порознь помещают в термостат на 30 минут. Затем их смешивают, сливают в одну пробирку, а смесь ставят снова в термо-

стабильны (инактивируются при температуре 60—66°). Фракция С<sup>3</sup> включает в себя 6 подфракций (а, б, с, д, е, f) и под влиянием зимозана и температуры 37° инактивируется и лишает сыворотку комплементсвязывающих свойств. Комплекмент очень чувствителен к нагреванию, разрушается при температуре 56° в течение 30 минут, а также при длительном хранении, продолжительном встряхивании, от действия ультрафиолетовых лучей, химических веществ. Комплекмент легко адсорбируется на поверхности различных веществ: гидроокиси алюминия, каолина, животного угля, взвеси бактерий, эритроцитов и др.

Ввиду нестойкости комплемента разработаны методы его сохранения. Консервирование комплемента (обычно сыворотки морской свинки) производит добавлением хлористого натрия в концентрации до 10% или 4% борной кислоты, или 5% сернокислого натрия, а также высушиванием при низкой температуре в вакууме.

Реакция гемолиза. При иммунизации кроликов взвесью эритроцитов барана у них в крови накапливаются антитела, обладающие способностью изменять эритроциты, в результате чего адсорбционная связь между гемоглобином и их строимой нарушается, гемоглобин легко проникает из эритроцитов в окружающую жидкость и она окрашивается в розовый цвет. Нагревание иммунной сыворотки при температуре 56° в течение 30 минут сопровождается утратой ее гемолитических свойств вследствие разрушения комплемента, добавление же свежей сыворотки животного, даже неиммунного, снова восстанавливает гемолитические свойства иммунной сыворотки. Если в пробирку поместить в определенных количественных соотношениях гемолитическую сыворотку (антитело), эритроциты барана (антиген) и комплекмент, то в течение нескольких минут произойдет изменение смеси: из мутно-красной она становится розовой (лаковой) в результате гемолиза (выхождение гемоглобина из стромы эритроцитов).

Реакция гемолиза обладает строго выраженной специфичностью. Ее используют в качестве индикатора для постановки реакции связывания комплемента.

В реакцию связывания комплемента используют две системы: антиген + антитело + комплекмент (первая система), взвесь эритроцитов + гемолитическая сыворотка (вторая система). Обе системы порознь помещают в термостат на 30 минут. Затем их смешивают, сливают в одну пробирку, а смесь ставят снова в термо-

стабильны (инактивируются при температуре 60—66°). Фракция С<sup>3</sup> включает в себя 6 подфракций (а, б, с, д, е, f) и под влиянием зимозана и температуры 37° инактивируется и лишает сыворотку комплементсвязывающих свойств. Комплекмент очень чувствителен к нагреванию, разрушается при температуре 56° в течение 30 минут, а также при длительном хранении, продолжительном встряхивании, от действия ультрафиолетовых лучей, химических веществ. Комплекмент легко адсорбируется на поверхности различных веществ: гидроокиси алюминия, каолина, животного угля, взвеси бактерий, эритроцитов и др.

стабильны (инактивируются при температуре 60—66°). Фракция С<sup>3</sup> включает в себя 6 подфракций (а, б, с, д, е, f) и под влиянием зимозана и температуры 37° инактивируется и лишает сыворотку комплементсвязывающих свойств. Комплекмент очень чувствителен к нагреванию, разрушается при температуре 56° в течение 30 минут, а также при длительном хранении, продолжительном встряхивании, от действия ультрафиолетовых лучей, химических веществ. Комплекмент легко адсорбируется на поверхности различных веществ: гидроокиси алюминия, каолина, животного угля, взвеси бактерий, эритроцитов и др.

По механизму действия эта реакция является более сложной по сравнению с реакциями агглютинации и преципитации и протекает в две фазы: в первой фазе происходит преципитация между антигеном и антителом (взаимная адсорбция), во второй — связывание ком-

### РЕАКЦИЯ С БЛОКИРУЮЩИМИ АНТИТЕЛАМИ

Взаимоотношения между протективными (защитными) антигенами и соответствующими антителами носят совершенно иной характер. При их взаимодействии не наблюдается обычных иммунологических реакций (нейтрализация, преципитация, связывание комплемента). Предполагают, что защитные антитела вызывают образование неполных, или «блокирующих» антител, способных обезвреживать агрессивные сибиряных возбудителей чумы, туляремии и других бактерий.

Неполные (одновалентные), или «блокирующие», антитела фиксируются антигенами, но не вызывают их агглютинации. В отличие от обычных (полных) антител они оказались более устойчивыми к нагреванию, давлению, действию химических веществ, значительно легче проникают через плаценту. К ним относятся резус-агглютинины<sup>1</sup>, реакции аллергических больных, не-

<sup>1</sup> В эритроцитах обезьян вида макака резус был обнаружен антиген, имеющийся в эритроцитах людей. Отсюда название резус-фактора.

племента комплексом антитело + антиген.

Участие комплемента имеет место при всех иммунологических реакциях, причем в одних реакциях наличие комплемента должно быть обязательным (реакция лизиса, реакция связывания комплемента), в других — необязательным (реакции нейтрализации токсина, анитоксином, преципитации, агглютинации, опсонизации).

Реакцию связывания комплемента применяют в диагностике сифилиса (реакция Вассермана) и др. За последние годы ее с успехом используют для распознавания сыпного тифа, Ку-лихорадки и других риккетсиозов, а также многих других вирусных заболеваний. Разработаны модификации реакции связывания комплемента, используемые с целью определения как антител, так и антигенов в крови больных. Подготовка, титрование ингредиентов и методика постановки реакции более полно описаны в практическом руководстве.

преципитирующие термолабильные антитела, а также антитела у больных системной волчанкой, инфекционными полиартритами и коллагеновыми заболеваниями.

Неполные агглютинины и гемагглютинины выявлены при иммунизации животных капсульным антигеном возбудителей чумы. Они были обнаружены в сыровотках дизентерийных, тифозных, бруцеллезных больных в титрах, преобладающих титры полных антител в выходящих титрах животных, 4—32 раза, а в сыровотках холерной вакцины, — в 4—8 раз.

Наибольший интерес представляют агглютинины к резус-антигенам эритроцитов детей, страдающих гемолитической болезнью, которая является результатом наличия в эритроцитах резус-фактора, унаследованного от отца. Проникающая в кровь матери, резус-фактор вызывает образование резус-агглютининов, которые в дальнейшем через плаценту поступают в кровь плода и вызывают у него агглютинацию эритроцитов. Гемолитическая болезнь является следствием несовместимости крови матери и плода по резус-фактору.

Резус-фактор может вызывать образование агглютининов двух типов: 1) полных (двухвалентных), которые в солевой и коллоидной среде могут вызывать реакцию агглютинации эритроцитов, содержащих определенный

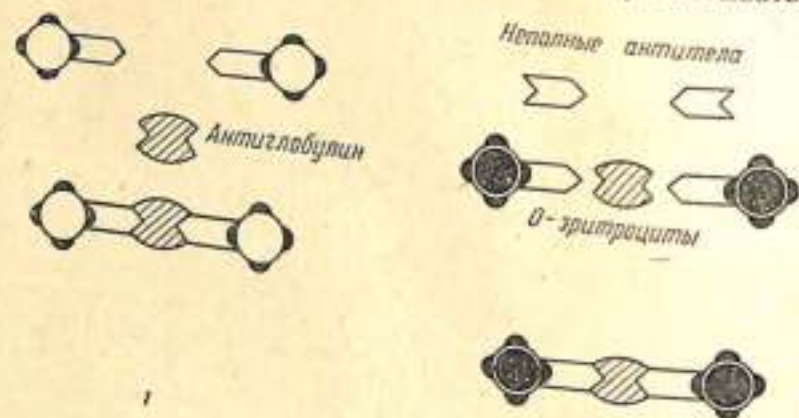


Рис. 74. Реакция Кумбса.  
1 — прямая; 2 — не прямая.

антиген, и 2) неполных (одновалентных агглютининов, тормозящих агглютинацию), которые в солевом растворе не вызывают реакции агглютинации. Для выявления неполных антител применяют специальные методы, в частности реакцию Кумбса (рис. 74), которую используют в целях обнаружения не-

полную агглютинацию сенсibilизированных неполными агглютинидами эритроцитов. Молекула антиглобулина соединяет две молекулы неполных агглютининов, фиксированных на двух различных эритроцитах, благодаря чему и происходит реакция агглютинации.

### ОПСОНИНЫ И РЕАКЦИЯ ОПСОНИЗАЦИИ

Опсонинами (греч. opson — пища) называют антитела нормальных и иммунных сывороток, изменяющие антигены и подготавливающие их к более интенсивному фагоцитированию. Под влиянием опсонов происходит изменение свойств поверхности микробов.

Фагоцитарная активность лейкоцитов проявляется лучше в присутствии иммунной сыворотки, чем в нормальной. Опсоны инактивируются при нагревании при 56° в течение 30 минут, так как в своем составе содержат комплемент.

В иммунных сыворотках обнаружены термостабильные вещества, не содержащие комплемент, и названы тропинами (бактериотропинами).

Опсоны и бактериотропины обуславливают специфическую сенсibilизацию, повышенную чувствительность бактерий к фагоцитозу.

Термолабильная фракция ничем не отличается от комплемента; основным опсонизирующим действием обладает термостабильная фракция, несущая функции антитела, повышающего фагоцитоз. Комплемент усиливает действие бактериотропинов. Механизм фагоцитоза сходен с бактериолизом; общим для обоих процессов является специфическая сенсibilизация бактерий антиглотками, подготавливающая их к лизису вне клетки (фагоцитозу).

Степень активности опсонов принято выражать опсоническим индексом, который представляет собой отношение фагоцитарного показателя иммунной сыворотки к фагоци-

тарному показателю нормальной сыворотки. Фагоцитарным показателем называется частное от деления числа микробов, поглощенных 100 фагоцитами, на число фагоцитов. Вычисление опсонофагоцитарного показателя производится по специальной формуле, дающей более точный результат. Показатель опсонического индекса должен быть больше 1.

$$\text{Опсонический индекс} = \frac{\text{Фагоцитарный показатель иммунной сыворотки}}{\text{Фагоцитарный показатель нормальной сыворотки}} > 1$$

В практике лабораторной диагностики некоторых инфекционных заболева-

### ДРУГИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

**Реакция иммобилизации.** При заболеваниях, вызываемых патогенными трепонемами, в крови больных людей образуются антитела, приостанавливающие движение трепонем и вызывающие их гибель. Иммобилизующее действие антител совершается в присутствии комплемента, хотя и не происходит связывания его или оно наблюдается в ограниченной степени.

Проявление реакции иммобилизации установлено в отношении не только трепонем, но и других микроорганизмов (возбудитель амебиаза, некоторые подвижные бактерии и др.), при которых участие комплементов не является обязательным и не всегда оно приводит к гибели микробов.

**Реакция иммунного слипания.** Имеются антитела, в присутствии которых бледные трепонемы становятся липкими (клейкими). Обработанные такими антителами микробы склеиваются не только между собой, но и с лейкоцитами, эритроцитами, тромбоцитами, дрожжами и другими микроорганизмами. Специфическая реакция слипания происходит с участием комплемента.

**Реакция нейтрализации вирусов с помощью вирусных антител** (см. стр. 140) применяется для обнаружения вируса или противовирусных антител в крови больных людей или животных. Обычно эту реакцию проводят на животных или эту реакцию проводят на животных или в культуре тканей. Если сыворотка специфична, то она защищает животное от вирусной инфекции или предотвра-

щает клетки культуры ткани от цитопатического действия вируса.  
**Реакция с флюоресцирующими антителами.** За последние годы в диагностике инфекционных заболеваний широкое применение нашел новый и более эффективный метод, который заключается в том, что антитела (иммуноглобулины) соединяются с флюоресцентным красителем — изоцианатом-флюоресцеином. При освещении ультрафиолетовыми лучами меченые антитела дают ярко-желтое свечение. Известны прямые и косвенные методы люминесцентной серодиагностики. В прямом методе взаимодействие происходит между антигеном и специфическими антителами, предварительно обработанными флюоресцирующими красителями (см. стр. 193). При косвенном методе вначале антиген связывают с обычным антителом, затем этот комплекс (антитело — антитело) обрабатывают флюоресцирующим антигаммаглобулином (антителами против определенного вида гамма-глобулина) и в результате соединения комплекса антиген — антитело с флюоресцирующим антигаммаглобулином происходит свечение.

Таким образом, все серологические реакции подразделяют на две группы — простые и сложные. К простым принадлежат прямые (реакции нейтрализации, преципитации, агглютинации) и не-прямые (реакция торможения гемагглютинации). К сложным серологическим

реакциям можно отнести реакцию связывания комплемента.

В простых прямых серологических реакциях участвуют два компонента — антиген и антитело, в простых непрямых реакциях необходимы три ингредиента. Например, в реакции торможения геммагглютинации принимают участие антиген, антитело и эритроциты, на поверхности которых адсорбирован антиген.

Сложные реакции включают две системы: антиген, антитело и комплемент — первая система, гемолитическая сыворотка и эритроциты барана — вторая система.

Серологические реакции между вирусами и соответствующими антителами рассмотрены в специальной части микробиологии.

## АЛЛЕРГИЯ

Измененную реактивность организма под влиянием действия патогенных микробов, токсинов, лечебных препаратов и других веществ К. Пирке назвал аллергией (от греч. allos — другой, ergon — действие).

Аллергия возникает в результате нарушения обычного течения общих или местных реакций, чаще при повторном поступлении в организм веществ, называемых аллергенами. Реакции эти могут

быть или повышены по сравнению с нормальной, т. е. усилены и ускорены, — гиперергия, или понижены, т. е. ослаблены и замедлены, — гиперергия (гипоэргия) или могут совсем отсутствовать — анергия, например при абсолютном иммунитете.

Аллергические реакции подразделяют на две группы: реакции немедленного и замедленного типа, хотя строгую грань между ними установить трудно.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

К реакциям немедленного типа относят анафилактический шок, сывороточную болезнь, сенную лихорадку, острый ревматизм, ревматоидный артрит, феномен Артюса и др. Аллергические реакции немедленного типа проявляются вскоре после введения антигена. В их развитии участвует реакция антиген — антитело в тканях и жидких тканевых средах. Они передаются от одного животного к другому пассивным путем, т. е. введением иммунной сыворотки sensibilizированных животных. В большинстве случаев состояние аллергии немедленного типа можно снять путем десенсибилизации.

### Анафилаксия

Одной из форм измененной реактивности является анафилаксия (от греч. anax — против, haxis — защита) — состояние повышенной чувствительности организма, вызванное повторным введением чужеродных белков (сыворотки, антибиотиков и др.).

Первую дозу антигена (белка), вызывающего повышенную чувствительность, называют сенсибилизующей.

## НЕМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

шей (от франц. sensibiliser — делать чувствительным); вторая доза, от введения которой развивается анафилактический шок, является разрешающей. Сенсибилизующую дозу вводят животным подкожно, внутривенно, внутривенно, внутрисердечно, разрешающую — внутривенно или внутрисердечно и в большем объеме, чем сенсибилизирующую. Состояние повышенной чувствительности у животных развивается не сразу, а спустя определенный — инкубационный — период (8—21 день).

Клиническая картина анафилактического шока у разных видов животных неодинакова. Наиболее демонстративно воспроизводится анафилактический шок у морских свинок. Если предварительно сенсибилизировать морскую свинку подкожным введением 0,01 мл лошадиной сыворотки, а затем через 8—21 день внутрисердечно ввести ей 0,1—0,5 мл той же сыворотки, то у нее быстро развивается картина анафилактического шока. Через 1—2 минуты у морской свинки появляется беспокойство, шерсть становится взъерошенной; морская свинка чешет лапками

нос, отмечают непроизвольное выделение мочи и кала, чиханье, резкая одышка, тонические и клонические судороги, дыхание становится замедленным и затрудненным. Через 5—10 минут животное погибает от асфиксии при явлениях падения температуры, уменьшения комплемента и понижения свертываемости крови. На вскрытии обнаруживают эмфизему легких вследствие спазма мышц бронхов, несвертываемость крови, гиперемию и кровоизлияния в слизистой оболочке желудка, кишечника и других органов.

У собак анафилаксия сопровождается спазмом печеночных вен, вызывающим застойные явления в печени и недостаточное поступление крови в сердце; животное погибает при явлениях коллапса.

У кроликов анафилаксия характеризуется спазмом концевых артерий малого круга и блокадой легочного кровотока, падением артериального давления в большом круге кровообращения, замедлением деятельности сердца и резким расширением правого желудочка. Смерть наступает от остановки дыхания и падения артериального давления.

У человека наблюдают все три типа анафилаксии. Однако преимущественно встречается тип, свойственный морским свинкам. Спазм гладкой мускулатуры является важным компонентом в механизме развития анафилаксии.

Анафилактический шок у людей возникает от повторных введений иммунных сывороток при лечении больных различными инфекционными заболеваниями (дифтерия, столбняк, сибирская язва, газовая анаэробная инфекция), а также антибиотиков (пенициллин и др.). Он характеризуется рядом симптомов: одышка, частый пульс, похолодание конечностей, повышение температуры, судороги, отеки, боли в суставах, сыпь на теле, поражение центральной, симпатической, парасимпатической нервной системы и др. В некоторых случаях анафилактический шок заканчивается смертью.

В механизме анафилаксии определенную роль играет реакция антигена с антителом в тканях, сопровождающаяся образованием гистамина и гистаминоподобных веществ. Соединение антигена с антителом, фиксированным

в клетках, вызывает раздражение клетки и развитие патологического процесса в тканях, в результате чего наблюдается сокращение гладкой мускулатуры.

Аллергические процессы вообще и анафилаксия в особенности приводят к нарушению тканевого дыхания и представляют собой весьма сложный процесс, развивающийся в sensibilizированном организме. Явления аллергии и анафилаксии присущи сравнительно высокоорганизованным организмам, обладающим свойством реактивности; им предшествовали простые формы паразитизма, септические и токсические инфекции.

Местное проявление анафилаксии. Многократные с 6-дневными интервалами подкожные инъекции кроликам лошадиной сыворотки вызывают после 5—7-го введения инфильтрат и некроз кожи (феномен Артюса). Местная анафилаксия развивается от введения и других антигенов (бактерии, токсины, антибиотики и т. д.).

Анафилаксию можно воспроизвести у sensibilizированных животных и на отдельных изолированных органах (реакция Шульца — Дэйля), содержащих гладкую мускулатуру (матка, кишечник и др.).

Пассивная анафилаксия. Повышенную чувствительность можно воспроизвести у нормальных морских свинок пассивным путем, т. е. инъекцией иммунной сыворотки sensibilizированных животных. Состояние sensibilizации у них появляется не сразу, а через 24 часа после подкожного введения; через 12 часов после внутривенного; го и через 4 часа после внутривенного; повышенная чувствительность сохраняется у свинок от 3—4 недель до 2 месяцев.

Десенсибилизация (антианафилаксия). Если разрешающая доза не вызвала анафилактического шока, то животное утрачивает повышенную чувствительность к этому антигену, десенсибилизация наступает на 2—3 недели, затем снова становится чувствительным, иногда в еще большей степени. Десенсибилизация наступает и после перенесенного анафилактического шока. А. М. Безредка предложил специфический, простой и весьма эффективный метод десенсибилизации путем дробного введения антигена (сыворотки).



С целью профилактики анафилактического шока предварительно ставят внутрикожную пробу путем введения в сгибательную поверхность предплечья 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100. При отрицательной реакции (папула не более 0,9 см в диаметре и краснота вокруг нее ограниченная) через 20—30 минут вводят 0,1—0,5 мл неразведенной сыворотки подкожно, а через 30—60 минут — всю дозу. Если внутрикожная проба положительная (диаметр папулы более 1 см и большая зона красноты), разведенную 1:100 сыворотку вводят подкожно в дозах 0,5; 1; 2 и 5 мл с интервалом 20 минут, затем 0,1—0,2 мл неразведенной сыворотки с интервалом 30 минут.

Анафилактический шок можно предупредить неспецифическими средствами: введением сыворотки под эфирным наркозом, а также действием хлоралгидрата, алкоголя. Десенсибилизирующими свойствами обладают димедрол, дипразин (пипольфен), атропин, эфир, хлороформ, уретан, новоканин, желчные соли, сапонин, гирудин, гипосульфат натрия, хлористый кальций и др.

Анафилаксия, так же как и иммунные реакции, характеризуется специфичностью. Для ее возникновения необходима предварительная сенсibilизация определенным антигеном. Вещества, вызывающие сенсibilизацию, обладают свойствами полноценного антигена. Анафилактический же шок может быть вызван неполноценными антигенами (соответствующими гаптенами).

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Аллергические реакции замедленного типа развиваются через несколько часов и суток после введения антигена. Они обуславливаются антителами (реактинами), тесно связанными с клетками, поражают различные ткани, десенсибилизация их не удается, передаются пассивно только лимфоцитами. Аллергические реакции замедленного типа наблюдаются при инфекционных болезнях (туберкулез, лепра, бруцеллез и др.), при заболеваниях, вызванных аллергенами растительного происхождения.

Наиболее типичной для этой группы реакций является пролиферация гра-

### СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Сывороточная болезнь развивается через 8—12 дней после однократного первичного введения обычно больших доз сыворотки (от 5—8 мл и выше). Метод Безредки не предупреждает сывороточной болезни. В ряде случаев у сенсibilизированных людей сывороточная болезнь наступает довольно быстро после введения сыворотки и тогда она напоминает анафилактический шок. Сывороточная болезнь характеризуется появлением сыпи, напоминающей крапивницу и сопровождающейся сильным зудом, повышением температуры, отечностью, болями в суставах, опуханием лимфатических узлов, нарушением сердечно-сосудистой деятельности, изменением крови (вначале лейкоцитоз, затем лейкопения и относительный лимфоцитоз). Болезнь через несколько дней заканчивается выздоровлением. В основе механизма сывороточной болезни, так же как и анафилактического шока, лежит взаимодействие антигена и антигена.

Сывороточная болезнь предупреждается введением выдержанных лечебных сывороток или предварительным прогреванием их при температуре 56° в течение 1/2—1 часа, а также применением сывороток, очищенных от балластных белковых фракций, гамма-глобулинов. Указанные методы обработки сывороток снижают их ядовитое действие. Лечение сывороточной болезни проводится димедролом, дипразином и другими антигистаминными препаратами.

нулематозной ткани. Клетки воспаленной ткани сравнительно быстро образуют антитела, которые поглощаются другими клетками и соединяются с антигеном. Следовательно, при этих реакциях предварительно образуется воспалительный очаг. К аллергическим реакциям замедленного типа относятся реакция на туберкулез, воспалительные реакции при отторжении трансплантата, различные аутоаллергические реакции и реакции эпидермальных клеток на химические вещества.

Реакции замедленного типа представляют собой реакции организма на антиген, затем наступает вторая ста-

дия, во время которой происходит выработка антител и соответственно развитие реакции немедленного типа. Возможно, обе реакции развиваются параллельно и независимо одна от другой.

### Инфекционная аллергия

При многих инфекционных заболеваниях возникает повышенная чувствительность к повторному введению возбудителя или продуктов его жизнедеятельности. Такое состояние повышенной реактивности организма называется инфекционной аллергией, а вызывающие ее вещества — аллереинами.

Инфекционная аллергия развивается при туберкулезе, лепре, скарлатине, бруцеллезе, туляремии, актиномикозе, сифилисе, дерматомикозах, токсоплазмозе и др. Она может длительно (годами) сохраняться и после выздоровления.

Ввиду специфичности аллергических реакций их широко используют в практике диагностики инфекционных болезней. Для этой цели применяют соответствующие аллергены, которые вводят внутрикожно или на кожу. На месте введения аллергена у людей, больных, например, туляремии, бруцеллезом, через 12—48 часов образуется покраснение, припухлость и болезненность. Отрицательной стороной диагностической ценности аллергических проб является то, что они могут быть положительными у привитых против этих болезней и переболевших много лет назад.

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Побочное действие лекарств называют лекарственной, или медикаментозной, болезнью. Она известна давно и возникает от применения ряда препаратов (йод, мышьяк, сульфаниламиды, антибиотик и др.). Лекарственную болезнь по механизму происхождения патологических процессов подразделяют на токсические процессы, возникающие в результате действия на организм определенных химических групп препаратов; аллергические реакции, появляющиеся вследствие повышенной чувствительности организма к определенным веществам; состояние дисбактериоза (см. стр. 76).

### ДРУГИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Аллергенами могут быть самые разнообразные вещества. Их подразделяют на бытовые (пыль пуховых перин, подушек, эпидермис кожи, перхоть собак, кошек, лошадей и др.), производственные (пыль библиотечная, пыль шерсти, хлопка, некоторые красители, мыла, лаки, древесина, взрывчатые и синтетические вещества и др.), растительные (пыльца растений во время цветения луговых трав, садовых и комнатных растений), пищевые (яйца, земляника, раки, цитрусовые, кофе, шоколад и др.).

Состояние аллергии в ряде случаев вызывает действие перегревания, охлаждения, сильного ветра. Так, например, под влиянием интенсивного ветра появляется крапивница, а охлаждение в зимний период приводит к приступам удушья, насморка и другим более тяжелым проявлениям аллергической реакции.

За последние годы привлекают к себе внимание аутоиммунные заболевания. К ним относятся агаммаглобулинемия (см. стр. 135), приобретенная гемолитическая анемия, при которой в крови продуцируются неполные антитела, способные блокировать эритроциты не только больных, но и здоровых людей. В патогенезе этой болезни главную роль играет соединение антител с эритроцитами. Причиной системной эритематозной волчанки, возникающей вследствие образования антител против ДНК ядра, также является аутоиммунный механизм. Синтез антител возможен не только против ДНК, но и против любого компонента организма при нарушении гомеостаза.

К иммунологическим реакциям принадлежит реакция при трансплантации тканей, при которой в качестве антигена принимают участие гомологичные, но трансформированные вещества, вызывающие клеточные реакции, завершающиеся некрозом пересаженной ткани донора.

Патогенез аллергии складывается из целого ряда повреждений организма: снижения дисперсности гуморальной среды и закупорки капилляров, раздражения нервных окончаний, клеток гладкой мускулатуры. При воздействии

фиксированного на поверхности клеток комплекса антитело — антиген происходит резкое изменение обменных процессов и нарушение их жизнедеятельности. В результате блокирования комплексом антитело — антиген клетки не получают необходимых им веществ и с избытком выделяют ацетилхолин (нервные клетки), гистамин (соединительная ткань) и др. В небольших концентрациях эти вещества являются необходимыми для нормальной жизнедеятельности организма, а при избытке вызывают расширение капилляров, увеличивают проницаемость кровеносных сосудов и, следовательно, обуславливают усиление аллергической реакции.

Основным местом проявления аллергическо-анафилактической реакции служат капиллярные мембраны и гладкая мускулатура. Первичная реакция выражается артериальным стазом вследствие сокращения мелких артерий. При астме наблюдаются симптомы нарушения водного обмена и функции коры головного мозга, при экземе развивается первичный нейроваскулярный процесс в аллергически реагирующей коже.

Возникновению аллергии предшествует определенный период времени, характеризующийся накоплением достаточной концентрации антител, взаимодействие которых с аллергенами сопровождается образованием крупномолекулярных агрегатов, состоящих из антител и антигенов. Антитела, вырабатываемые в ответ на проникновение в клетки макроорганизма антигенов, могут поступать в кровь и лимфу или же фиксироваться на поверхности клеточных стенок.

В зависимости от того, где образуются и локализуются комплексы антитело — антиген, происходит развитие определенной формы аллергической реакции. Если встреча антигена с антителом произошла в коже, появляется крапивница; при соединении антигена с антителом в верхних дыхательных путях возникает аллергический насморк; образование комплекса антитело — антиген в слизистой оболочке глаза сопровождается конъюнктивитом; при локализации соединения антитела с антигеном в слизистой оболочке бронхов аллергическая реакция проявляется в виде астмы, а поступление в определенном количестве комплекса

антитело — антиген в кровь приводит к анафилактическому шоку.

В развитии аллергической болезни большое значение имеет состояние организма: аллергическая конституция, степень возбудимости вегетативной нервной системы, проницаемость капилляров, особенности обмена веществ. В этиологии аллергии нельзя исключать и роль наследственности. Если родители подвержены аллергическим реакциям, то они передают своим детям предрасположение к проявлению какой-нибудь определенной формы аллергии, а аллергии вообще. Эта предрасположенность к аллергическим заболеваниям передается с кровью дощера, страдающего аллергической болезнью.

Частота аллергии зависит от возраста людей и интенсивности синтеза белка вообще и продукции антител в частности. У новорожденных и детей грудного возраста вследствие слабого развития нервной и других систем аллергия проявляется менее интенсивно; в возрасте 1½ лет и до периода полового созревания она наблюдается значительно чаще и протекает тяжелее. У взрослых людей склонность к аллергическим заболеваниям снижается и в пожилом возрасте подверженность аллергии становится незначительной.

Об отношении аллергии к иммунитету. По этому вопросу в литературе рассматриваются три направления: первое — классическое, по которому иммунитет и аллергию отождествляют; согласно второму направлению противопоставляют аллергию, но последнюю приписывают дополнительную защитную роль в инфекционном процессе; сторонники третьего направления рассматривают аллергию в качестве состояния, скорее вредного для организма, чем полезного. Этой точки зрения придерживается большинство зарубежных иммунологов.

Экспериментально доказана возможность расщепления аллергии и иммунитета при туберкулезе. Установлено, что выраженное состояние активного иммунитета не страдает при десенсибилизации животных и устранении у них таким образом аллергии. Следовательно, иммунитет может возникать без одновременного развития аллергического состояния.

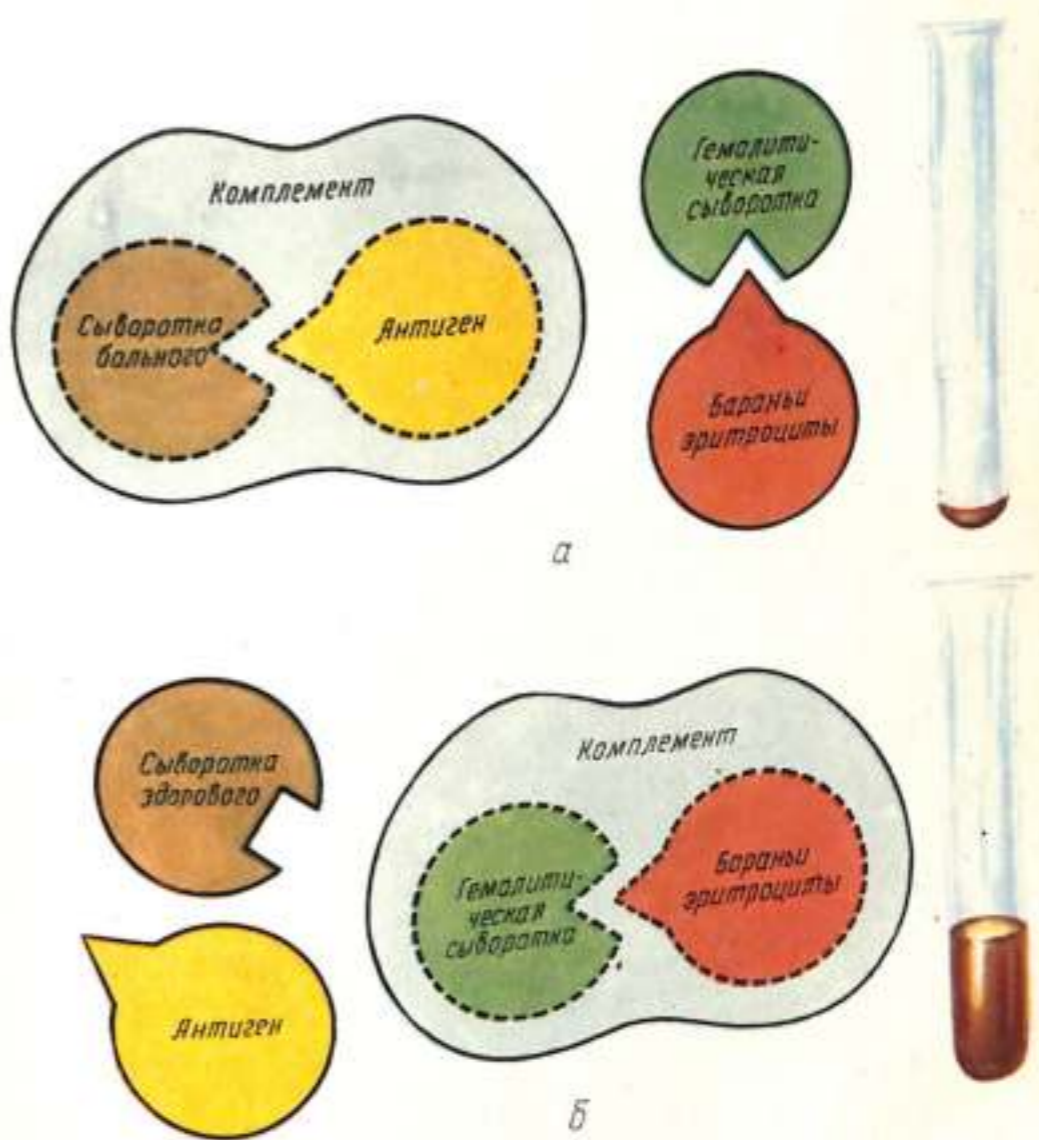


Рис. 73. Схема реакции связывания комплемента. а — положительная; б — отрицательная.

В ряде случаев аллергические реакции сопровождаются некрозом ткани, если доза антигена и уровень чувствительности довольно высоки. При туберкулезе легких образуются каверны. У больных сифилисом развиваются деструктивные изменения костной, сосудистой и нервной систем. Стрептококковые заболевания влекут за собой ревматические поражения сердца. При многих тяжелых, хронически протекающих инфекционных заболеваниях (бруцеллез, сеп, актиномикоз, грибковые поражения и др.) аллергический фактор в значительной степени отягщает течение болезни.

Однако, несмотря на бесспорные вредные последствия аллергии, нельзя отрицать и ее защитных проявлений, обусловленных повышением эффективности тканевого иммунитета. Известно, что латентная инфекция туберкулезными микобактериями наделяет организм более повышенной устойчивостью к туберкулезу. На этом принципе построена современная активная иммунизация против туберкулеза, которая приводит к повышению реактивности организма, развитию продуктивного воспаления, образованию гранулем и локализации возбудителя на ограниченном участке и предотвращает генерализацию процесса. Защитная роль аллергической реакции проявляется не только против патогенных микроорганизмов, но и против экзотоксинов благодаря интенсивному связыванию клетками воспаленной ткани.

Учитывая высокий удельный вес аллергических заболеваний, возникла необходимость разработки на современном научном уровне таких важных вопросов, как районирование (установле-

ние географической карты) аллергенов, выявление их, терапия и профилактика вызываемых ими патологических процессов.

Из многочисленных средств лечения и профилактики больных аллергией важное значение имеют следующие мероприятия: прекращение контакта с аллергенами (пищевым продуктом, лекарственным препаратом, бытовыми, производственными и другими аллергенами); иногда руководствуясь географической картой аллергенов, целесообразным является изменение места жительства больного. Довольно хорошие результаты наблюдают от применения гормональных препаратов (АКТГ и др.), угнетающих процесс антителообразования.

С целью снижения чувствительности организма и уменьшения восприимчивости к аллергену больному вводят подкожно туберкулин, к которым имеется повышенная чувствительность. При этом появляются блокирующие (неполные, одновалентные) антитела, которые фиксируют аллергены и тем самым предупреждают возникновение двухвалентных антител, способных вступить в соединение с аллергенами и вызывать образование комплекса антитело — аллерген. Метод десенсибилизации считается эффективным при аллергии, обусловленной бытовыми, производственными и растительными аллергенами, и реже оказывает лечебное действие при пищевой и лекарственной аллергии. При заболеваниях, сопровождающихся выработкой клетками большого количества гистамина и других веществ, целесообразно назначать противогистаминные препараты: димедрол, пипольфен, супрастин.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

В общем комплексе противозидемических мероприятий большое значение придается специфической профилактике инфекционных болезней. Вакцина (от лат. vacca — корова) получила свое название по противооспенному препа-

рату, приготовленному из вируса коровьей оспы. Вакцинами называют препараты, состоящие из ослабленных, убитых возбудителей болезней или продуктов их жизнедеятельности, а метод — вакцинацией, или иммунизацией.

Современные вакцинные препараты подразделяют на 5 групп: 1) вакцины из живых возбудителей с ослабленной вирулентностью; 2) вакцины из убитых культур патогенных микроорганизмов (бактерий, риккетсий и вирусов); 3) вакцины из продуктов химического расщепления некоторых бактерий (химические вакцины); 4) анатоксины, получаемые из экзотоксинов путем обработки их формалином при температуре 38—40°; 5) ассоциированные вакцины.

К живым вакцинам относятся вакцины против оспы, сибирской язвы, бешенства, туберкулеза, чумы, бруцеллеза, туляремии, желтой лихорадки, гриппа, сыпного тифа, Ку-лихорадки, полиомиелита, паротита, краснухи, кори и др. Методы получения некоторых вакцин приводятся в разделе «Генетика микроорганизмов» и в соответствующих главах «Специальной микробиологии».

В целях увеличения длительности хранения без потерь иммуногенных свойств в настоящее время многие препараты выпускают в высушенном виде. Высушивание производят в вакууме при низкой температуре. Живые вакцины являются наиболее эффективными и полноценными препаратами; многие из них создают длительный и напряженный иммунитет. Иммунизация живыми вакцинами является более эффективной потому, что организм получает благодаря размножению вакцинного штамма.

К вакцинам из микробов, убитых нагреванием, путем обработки спиртом, формалином или мертиолатом, принадлежат брюшнотифозная, холерная, коклюшная, клещевого и японского энцефалитов, полиомиелита, лептоспирозов и др.

Для изготовления таких вакцин подбирают специальные штаммы с достаточно высокими иммуногенными свойствами.

Химические вакцины представляют собой такие препараты, которые состоят не из цельных клеток бактерий, а из химических комплексов поверхностных структур, полученных путем обработки взвеси культуры специальными методами.

В настоящее время выпускают и при-

меняют поливакцину против брюшного тифа, паратифов и столбняка, состоящую из брюшнотифозного, паратифозных, антигенов и очищенного концентрированного столбнячного анатоксина. Бактериальные антигены и столбнячный анатоксин сорбированы на гидроксиде алюминия.

Анатоксины изготавливают из экзотоксинов соответствующих возбудителей. Широкое применение нашли дифтерийный и столбнячный анатоксины. В последние годы получены анатоксины против газовой анаэробной и стафилококковой инфекций. Выпускают анатоксины в очищенном виде, их освобождают от балластных веществ и адсорбируют на гидрате окиси алюминия или фосфате алюминия. Анатоксины вызывают выработку анитоксигенов и, следовательно, воспроизводят анитоксический иммунитет.

Кроме указанных препаратов, в практике специфической профилактики инфекционных болезней используют ассоциированные вакцины: коклюшно-дифтерийно-столбнячную, дифтерийно-столбнячную ассоциированный анатоксин, коклюшно-дифтерийную и др. В СССР испытывается комбинированная вакцина против паротита, ветряной оспы, кори. В США разрабатываются комбинированные вакцины против простудных заболеваний, вызываемых риновирусами.

В повышении активности вакцинных препаратов большую роль играют неспецифические вещества (квасцы, хлористый кальций), животные жиры (лаурин), минеральные и растительные масла и др., несущие функцию адъювантов (от англ. *adjuvant* — помощник). Предполагают, что действие адъювантов заключается не только в том, что они вызывают воспалительную реакцию и задерживают антиген в воспалительном очаге, но и в том, что они обуславливают значительное повышение синтеза белка вообще и антител в частности.

Разрабатывают методы изготовления других ассоциированных вакцин, обеспечивающих выработку антибактериального, анитоксического и противовирусного иммунитета.

Вакцины вводят в организм иногда, подкожно, внутрикожно, иногда через рот, в слизистую оболочку носа,

через определенный промежуток времени (от нескольких дней до нескольких недель) вакцины создают активный иммунитет. К вакцинам предъявляют весьма строгие требования. Они должны быть безвредными и высокоиммуногенными (способными вызывать прочный и длительный иммунитет). Вакцины изготавливают на специальных биофабриках, в производственных институтах вакцин и сывороток или в отдельных лабораториях при научно-исследовательских институтах эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Выпускаемые препараты подвергаются местному и государственному контролю, осуществляемому специальными лабораториями.

Вакцинация производится с учетом эпидемической обстановки и медицинских противопоказаний. К противопоказаниям относятся острые лихорадочные заболевания, недавно перенесенные инфекционные болезни, порок сердца, тяжелые поражения внутренних органов, беременность во второй половине, первый период кормления грудью, аллергические состояния (бронхиальная астма, повышенная чувствительность к каким-либо пищевым продуктам) и др.

Хранят вакцины в темном сухом месте при постоянной температуре (от +2 до +10°). Сроки годности вакцин указываются на этикетках, методика применения — в специальных наставлениях, вкладываемых в коробки с флаконами или ампулами.

Эффективность прививок зависит от природы и качества вакцины, правильности ее введения, точности соблюдения дозировки и интервалов между инъекциями, а также от состояния вакцинируемых людей.

Вакцинация населения в Советском Союзе регламентируется санитарным законодательством, ее проводят в плановом порядке на всей территории страны.

## ВАКЦИНОТЕРАПИЯ

Для лечения больных с длительно протекающими инфекционными заболеваниями (фурункулез, хроническая дизентерия, бруцеллез, хроническая дизентерия и др.) применяют вакцины из уби-

Современный научный уровень позволяет считать установленным, что активными центрами антигенов являются небольшие составные части клеток бактерий или вирусов, обеспечивающие выработку иммуноглобулинов, большая же часть субстрата вакцины обуславливает побочные явления.

Наиболее активными в иммуногенном отношении считаются вещества, локализованные в оболочечных структурах. Они обладают антигенной информацией, благодаря которой происходит непосредственная индукция синтеза антител клетками лимфонной ткани. К такого рода соединениям могут быть отнесены капсульный антиген пастереллы чумы, антигены из клеточных оболочек возбудителя туляремии, микобактерий туберкулеза, палочки коклюша, капсульного вещества и клеточных стенок бактерий кишечной группы, в частности Vi-антиген брюшнотифозных и паратифозных сальмонелл, антигены из поверхностных структур риккетсий (П. Ф. Здродовский).

Вакцинные препараты из живых ослабленных вирусов, например против кори, обуславливают повреждение хромосомного аппарата (разрывы, фрагментации, распыление) и нарушение клеточного метаболизма, сопровождающегося повышением или подавлением митотической активности клеток, в то время как введение живых вакцин совместно с гамма-глобулином или с противовирусной сывороткой не вызывает этих явлений.

Химические вакцины длительно сохраняются, ареактогенны, не обладают сенсibilизирующими свойствами и позволяют значительно шире использовать ассоциированные варианты разных антигенов. В крупнейших научно-исследовательских центрах мира планируется в ближайшие годы перейти к применению биохимических вакцин против бактериальных и вирусных инфекций.

Для лечения больных с длительно протекающими инфекционными заболеваниями (фурункулез, хроническая дизентерия, бруцеллез, хроническая дизентерия и др.) применяют вакцины из уби-

филококковый антитоксин, поливалентная стафилококковая и стрептококковая, гонококковая, противобруцеллезная вакцина и вакцина против рассеянного энцефалита и множественного склероза. В некоторых случаях применяют аутовакцины, приготовленные из микробов, выделенных от больных.

В целях повышения реактивности больного и активации функций органов и систем макроорганизма в качестве неспецифической терапии при воспалительных процессах глаз, женской поло-

### СЕРОТЕРАПИЯ И СЕРОПРОФИЛАКТИКА

Получение и титрование антитоксических сывороток рассмотрены в практическом руководстве.

Сыворотки вводят в определенных дозах внутримышечно, подкожно, иногда внутривенно с обязательным соблюдением всех правил асептики и предварительной десенсибилизации. Чем раньше вводят сыворотку, тем больше выражено ее лечебное и профилактическое действие.

Продолжительность защитного действия сывороток (пассивный иммунитет) составляет 8—14 дней.

Лечебные и профилактические сыворотки выпускают в очищенном виде. Их обрабатывают осаждением глобулинов сернистым аммонием, фракционированием, методом ультрацентрифугирования, электрофорезом, ферментативным гидролизом, которые позволяют удалять до 80% балластных белков. Такие сыворотки обладают лучшими лечебными и профилактическими свойствами, содержат наименьшее количество балластных белков, оказывают менее выраженное токсическое и аллергическое действие.

Выпускаемые сыворотки подразделяются на антитоксические и антимикробные. К антитоксическим сывороткам относятся противодифтерийная, противоботулиническая, противостолбнячная, против газовой анаэробной инфекции, противозмеяная. Они назначаются в МЕ (международная единица) в соответствии с существующими инструкциями или наставлениями.

Антимикробные сыворотки применяют против ряда болезней в виде гамма-глобулинов.

вой сферы, сифилиса, нервной системы, прогрессирующем параличе, экземе, хронической стрептодермии, микозах, различных формах туберкулеза кожи и многих других заболеваниях рекомендуется пирогенал — препарат, полученный из грамотрицательных бактерий. Механизм его действия заключается в том, что он увеличивает проницаемость стенок капилляров и основного вещества соединительной ткани, стимулирует функции гипофизарно-адреналовой системы, усиливает синтез белка в организме.

Гамма-глобулины получают методом фракционирования сывороточных белков с помощью спирто-водных смесей при температуре ниже 0°. Разделение белковых фракций основано на различной их растворимости при изменении концентрации спирта, рН и содержания электролитов. Разработаны методы, которые позволяют получать стабильные, электрофоретически чистые препараты гамма-глобулина с выходом, составляющим 8—10% от общего белка сыворотки.

Гамма-глобулины из человеческой крови применяют с профилактической целью против кори, полиомиелита, кориолы, инфекционного гепатита и др. Это совершенно безопасные препараты, в них исключено наличие вируса эпидемического гепатита и возбудителей других заболеваний. Глобулины из крови гипериммунизированных лошадей применяют против сибирской язвы, чумы, оспы, бешенства, клещевого энцефалита и других заболеваний.

За последние годы выпускают специфические гамма-глобулины направленного действия против многих инфекционных болезней, вызываемых бактериями и вирусами. Их получают от доноров, иммунизированных против данной инфекции. Такие гамма-глобулины содержат более высокий титр антител.

В целях стимуляции функции органов, усиления иммуногенеза, фагоцитарной активности лейкоцитов, ускорения заживления ран, язв и костных переломов, повышения сопротивляемости организма к злокачественному росту, ускорения восстановления количества

лейкоцитов при лейкопении, вызванной облучением, а также при пониженной реактивности и резистентности, связанных с угнетением функций соединительной ткани, с положитель-

ным лечебным эффектом применяют цитотоксическую антирептикулярную сыворотку (АЦС), предложенную А. А. Богомольцем.

## ХИМИОТЕРАПИЯ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

### ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Кроме вакцин и сывороток, в медицинской практике для лечения больных инфекционными заболеваниями и в ряде случаев для профилактики широко применяют различные относительно безвредные для макроорганизма химические вещества, оказывающие губительное действие на патогенные микроорганизмы.

Химиопрепараты должны обладать специфическим действием, максимальной терапевтической эффективностью и минимальной токсичностью для организма. В разработке химиопрепаратов и их использовании в медицине большая заслуга принадлежит П. Эрлиху, Д. Л. Романовскому, И. И. Мечникову. Для характеристики качества лечебного препарата П. Эрлих ввел химиотерапевтический индекс, который представляет собой отношение максимальной переносимой дозы к минимальной лечебной дозе:

$$\frac{\text{максимальная переносимая доза (DT — Dosis toleranta)}}{\text{минимальная лечебная доза (DC — Dosis curativa)}} > 3.$$

Показатель химиотерапевтического индекса должен быть не менее 3.

К химиотерапевтическим препаратам принадлежит ряд соединений, применяемых в медицине.

Мышьяковистые препараты (новарсенол, мизарсенол, амьарсон, осарсон и др.) вводят при сифилисе, возвратном тифе, трипаносомозе, амебиазе, балантидиазе, сибирской язве, лихорадке, содоку и других заболеваниях.

Препараты висмута (основной нитрат висмута, ксероформ, основной салицилат висмута, биохинол, бисмоверол, битиурол, пентабисмол и др.) принимают против энтероколитов, сифилиса.

Соединения сурьмы (виниосурьянокальциевая соль, стибенил, стибозан, сурьмин, соли сурьмы и др.) используют для лечения больных лейшманиозом, венерическим лимфогранулематозом.

Препараты ртути (салициловая ртуть, двухйодистая ртуть, ртуть цианистая, каломель, ртутная серая мазь, содержащая металлическую ртуть и др.) назначают больным сифилисом и в качестве антисептиков при гнойных заболеваниях.

Препараты акридина (риванол, трипафлавин, акрифлавин, акрицид, флавицид и др.) рекомендуют при гнойных заболеваниях и воспалительных процессах зева и носоглотки.

К противомаларийным средствам относят более 30 препаратов: хинин, мепакрин (акрихин), родохин (плазмоцид), хлорохин (резохин), прогуанил (бигумаль), пириметамин (хлоридин), примахин, хиноцид, сульфоны и сульфонамиды, соединения продленного действия (циклогуанил эмбонат, сульфадiazин) и др.

Алкалоидные препараты (эмитин и др.) применяют для лечения больных амелиазом.

Сульфаниламидные препараты. Введение в практику соединений группы сульфаниламидов (стрептоцид, этазол, норсульфазол, сульфазин, метилсульфазин, сульфадимезин, уросульфен, фталазол, сульфацил, сульфгин, растворимый сульфацил, дисульфогин, растворимый сульфацил, дисульфогин и др.) ознаменовало собой переворот в химиотерапии бактериальных инфекций (Г. Домагк и др.).

Сульфаниламидные препараты дают хороший лечебный эффект при гнойных заболеваниях, ангинах, скарлатине, роже, пневмонии, дизентерии, газовой анаэробной инфекции, гонорее, циститах, венерическом лимфогранулематозе.

тозе, пситтакозе, орнитозе, трахоме, бленнорее новорожденных и многих других.

Механизм действия химических веществ. Химioterапeвтические вещества не обладают свойствами стерилизовать организм (theoria sterilisans magna — стерилизация организма одним ударом). В основе бактериостатического действия химических соединений лежит нарушение процессов биологического синтеза в микробной клетке, в результате чего клетка перестает получать материалы для роста и размножения.

По вопросу о механизме действия сульфаниламидов на микробы имеются различные точки зрения.

Теория Д. Вудса рассматривает сульфаниламиды как аналоги пара-аминобензойной кислоты, которые конкурируют с последней за обладание специфическим протенном ферментной природы, необходимым для роста микроорганизмов. Образование новых «естественных» белковых компонентов приводит к блокированию бактерий и прекращению размножения.

По теории П. Фильдса пара-аминобензойная кислота является необходимым метаболитом бактериальной клетки, играющим важную роль в росте последней, а не составной частью какого-то фермента. Сульфаниламиды и пара-аминобензойная кислота действуют взаимногнетающим образом, а недостаток метаболита приводит к прекращению жизнедеятельности бактерий.

Ферментативная теория М. Севага отводит пара-аминобензойной кислоте более узкую роль; по этой теории сульфаниламиды вследствие структурной близости с коэнзимами подавляют действие десмолитических ферментов бактериальной клетки, принимающих участие во всех реакциях, которые доставляют энергию, необходимую для роста и деления клетки.

Новые синтетические препараты: ПАСК, тибон, фтивазид, изониазид (тубазид), этнонамид, салюзид, метазад, ларусан, этоксид, сульфонин, юглон, кризанол и др. используют для лечения больных туберкулезом. Из них хорошим терапевтическим действием обладает тубазид, который по химическому строению является производным гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК).

За границей родственные тубазиду препараты выпускают под следующими названиями: изониазид, римифон, нидризад, марсилд, неотобен, никотидин, бациллин, амитазан, фтизен, артубан и др.

Изониазиды легко проникают в макрофаги и оказывают бактериостатическое действие на туберкулезные микобактерии, фагоцитированные этими клетками.

Механизм действия изониазидов заключается в том, что у туберкулезных микобактерий происходит нарушение обмена веществ, образуются соединения, близкие по химической структуре к метаболиту бактериальной клетки, но физиологически инертные, блокирующие субстанцию, связанную с размножением микробов.

Под влиянием изониазидов микобактерии туберкулеза теряют кислотоустойчивость. Изониазидоустойчивые микобактерии утрачивают вирулентность. Изониазид обуславливает изменение культуральных свойств и окислительных процессов.

К антибактериальным препаратам, обладающим эффективным действием, относятся производные нитрофурана — фурагин, растворимый фурагин, солафур и др.

#### АНТИБИОТИКИ

Антибиотики (от греч. anti — против, bios — жизнь) представляют собой разновидность химиотерапевтических препаратов. Это химические вещества, выделяемые некоторыми микроорганизмами и подавляющие рост и развитие тех или иных микробов (за последние годы некоторые антибиотики получены синтетическим и полусинтетическим путем).

Ч. Дарвин положил начало научному исследованию проблемы естественного отбора и межвидовой борьбы. Антагонистические взаимоотношения между микроорганизмами различных видов впервые наблюдал Л. Пастер в 1887 г. Он установил, что бактерии сибирской язвы быстро погибают в смешанных культурах с гнилостными микробами, и охарактеризовал это явление как борьбу за существование.

Основными причинами этого антагонизма могут быть конкуренция за кислород или питательные вещества, выделение в культуральную среду кислот или основных веществ, препятствующих росту, и накопление химических веществ, при помощи которых одни виды микробов подавляют рост других видов.

Сущность этого явления заключается в том, что в процессе эволюции растительных и животных организмов сформировались самые различные и весьма тонкие приспособления, отражающие всеобщий биологический закон борьбы за существование, который, как указывал И. И. Мечников, имеет более уни-

версальный характер, должен быть распространен на микробов и может быть использован для лечения и профилактики инфекционных болезней у животных и людей. И. И. Мечников — основатель учения об антагонизме микробов и практическом использовании этого явления — применял молочнокислые бактерии для подавления вредной микрофлоры кишечника.

В 1909 г. П. Н. Лашенков и в 1922 г. А. Флеминг выделили фермент лизоцим, который обладает способностью подавлять ряд микроорганизмов.

Однако начало учения об антибиотиках было положено лишь в 1929 г., когда А. Флеминг доказал, что фильтрат бульонной культуры плесневого гриба *Penicillium notatum* обладает антибактериальными свойствами в отношении грамположительных микроорганизмов.

Дальнейшее развитие этой проблемы связано с трудами Р. Дюбо (1939), выделившего из культуральной жидкости *B. brevis* грамположительный тирицидин; Э. Чейна, Г. Флори и Э. Эбрахема (1940), получивших отчасти устойчивый препарат пенициллина; З. В. Ермолевой (1942), изготовившей пенициллин из *Penicillium crustosum*; З. Ваксманна и с сотрудниками (1944), разработавшими метод производства стрептомицина; Б. П. Томета производств стрептомицина; Б. П. Томета (1928), открывшего антимикробные вещества из растений — фитонциды, а также многих других исследователей, обогативших современную медицинскую практику многочисленными препаратами, широко используемыми для лечения больных инфекционными заболеваниями.

Антибиотики получают специальными методами, применяемыми в медицинской промышленности. Для производства антибиотиков используют специальные штаммы грибов, актиномицетов, бактерий, которые засевают в питательный субстрат. Через определенное время роста антибиотик экстрагируют, очищают и концентрируют, проверяют на безвредность и силу действия.

В составе ряда антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, грамицидин и др.) имеются оптически извращенные молекулы. Противобактериальные свойства некоторых антибиотиков связаны с оптической инверсией их молекул, которые имеют те же физико-химические свойства, что и нормальные, и могут легко вступать в связь с ферментом, так как они лишены способности участвовать в биохимических реакциях, эта связь сопровождается блокированием ферментов и, следовательно, задержкой роста с последующей гибелью микроорганизмов.

Характерным свойством антибиотиков является их бактериостатическое и бактерицидное действие на мик-

робов. Каждый антибиотик характеризуется специфическим, но широким антимикробным спектром действия (рис. 75). Некоторые антибиотики инактивируются в присутствии белковых веществ животных и растительных тканей. Только небольшая группа антибиотиков оказывает мощное антибактериальное действие, не ослабевающее в присутствии белковых веществ животных тканей, и в то же время не явля-

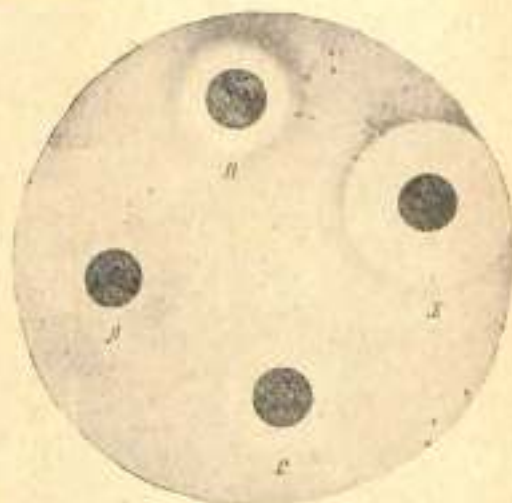


Рис. 75. Диски, применяемые для определения чувствительности бактерий к антибиотикам: задержка роста стафилококка под влиянием пенициллина (п), левомицетина (л), стрептомицина (с), хлортетрациклина (х).

ется ядовитой (в определенных концентрациях) для человека.

Механизмы действия антибиотиков различны. Например, пенициллин тормозит синтез полимеров клеточной стенки бактериями муравьей кислоты, что ведет к возникновению клеток, не способных к размножению. Иногда действие пенициллина приводит к образованию L-форм в виде полиморфных цитоплазматических образований (см. стр. 93). Пенициллин губительно действует не на данную популяцию, а на ее потомков. Избирательность действия пенициллина на бактерии характеризуется тем, что он препятствует проникновению глутаминовой и других аминокислот через цитоплазматическую мембрану патогенных кокков, неспособных синтезировать аминокислоты,

Классификация антибиотиков по происхождению

Антибиотик классификация	Антибиотики растительного происхождения, образуются			Антибиотик подразделительный	
	высокими растениями	высокими грибами	актинобактериями		
Лизоцим Экмолин Интерферон и др.	Фитонциды: аллицин, рафанин, иманин и др.	Пенициллин и пеницил- линоподоб- ные препа- раты	Стрептомицин Хлоромидетин (хлорамфе- никол) Хлортетрациклин (ауреоми- цин, биомицин) Тетрациклин Окситетрациклин (тетрапи- цин) Эритромицин Неомицин Нистатин и др.	Грамицидин Полимикси- ны А, М и др.	Левомидетин Метициллин Оксациллин Ампициллин и др.

жизненно необходимые для существо-  
вания этих бактерий. Пенициллины по-  
давляют способность бактериальной  
клетки усваивать белковые компонен-  
ты — аминокислоты, угнетает синтез  
ферментной системы, а также адаптив-  
ных ферментов.

Стрептомицин тормозит включение  
некоторых аминокислот в синтез бел-  
ков — перенос аминокислот в пептид-  
ную цепь. Он поражает фермент бактерий,  
при участии которого происходит вве-  
дение пировиноградной кислоты в цикл  
трикарбоновых кислот путем соедине-  
ния ее со щавелевоуксусной кислотой.  
Этот антибиотик подавляет деятель-  
ность биотинсодержащих ферментов,  
катализирующих присоединение угле-  
кислоты к карбоновым кислотам.

Особый интерес представляет меха-  
низм действия стрептомицина на ту-  
беркулезные микобактерии. Стрептоми-  
цин не обладает стерилизующим дей-  
ствием, он угнетает дыхание туберку-  
лезных микобактерий, что тормозит  
размножение клеток и образование ими  
токсинов; при этом происходит стиму-  
ляция тканевого дыхания у больного,  
повышение способности макроorganiz-  
ма к разрушению микобактерий и их  
токсинов.

Избирательное действие стрептомици-  
на на микобактерии обусловлено тем,  
что проницаемость мембран клеток ми-  
кобактерий и клеток тканей животных  
и человека различна вследствие неод-  
наковой химической структуры цито-  
плазмы этих организмов.

Имеются данные о том, что стрепто-  
мицин подавляет способность бакте-  
риальных клеток кишечной палочки  
окислять фумаровую и глютаминовую  
кислоты. Это приводит к прекращению  
выработки адаптивных ферментов.

Стрептомицин нарушает считывание  
генетического кода и вместо аланина  
синтезирует лейцин. Таким же меха-  
низмом действия обладают неомицин,  
канамицин и др.

В ряде работ было установлено, что  
хлоромидетин (хлорамфеникол, лево-  
мицетин) задерживает синтез белка,  
препятствует включению аминокислот  
в пептиды определенных участков, неко-  
торых компонентов цикла трикарбоно-  
вых кислот, а также аспарагиновой кис-  
лоты и аланина.

Тетрациклин приостанавливает сиа-  
тез белка, нуклеиновых кислот, а так-  
же клеточной стенки.

Эффективность антибиотиков зависит  
также от способности их связываться  
различными белками крови тканей мак-  
роорганизма и переноситься в очаги  
локализации возбудителей инфекцион-  
ных заболеваний. Одни антибиотики  
(пенициллин, стрептомицин и др.) луч-  
ше связываются с альбуминами, другие  
(тетрациклин, альбомидетин и др.) —  
с глобулинами.

Имеющиеся гипотезы и различные  
теории не позволяют полностью вскрыть  
механизм действия антибиотиков, и этот  
вопрос окончательно не решен.

Исследованиями установлено, что  
большинство антибиотиков не убивает  
патогенных микробов, проникших в ор-  
ганизм человека или животного, а лишь  
задерживает их развитие и ослабляет  
их жизнедеятельность. Освобождение  
организма от микробов, поврежденных  
антибиотиками, осуществляется защит-  
ными приспособлениями макроorganiz-  
ма.

Резистентность бактерий к лекар-  
ственным препаратам может быть  
обусловлена многоступенчатыми му-  
тациями, наличием R-фактора (фак-  
тора резистентности), пониженной про-  
ницаемостью цитоплазматической мем-  
браны и клеточной стенки, способно-  
стью резистентных бактерий нейтрали-  
зовать лекарственный препарат, обра-  
зованием в клетках соединений, разру-  
шающих антибиотики, продукцией фер-  
ментов, инактивирующих пенициллин  
и другие антибиотики (хлоромидетин,  
неомицин, стрептомицин, канамицин).  
Возможно, R-фактор содержит детерми-  
нанты, ответственные за синтез консти-  
тутивных ферментов, инактивирующих  
антибиотики.

Наиболее изученной причиной сни-  
жения лечебного эффекта антибиотиков  
следует считать образование патоген-  
ными бактериями адаптивных фермен-  
тов, разрушающих антибиотики.  
С целью преодоления возникающих  
трудностей при терапии инфекционных  
болезней за последнее время стали де-  
лать попытки применять антифермент-  
ные сыворотки, нейтрализующие фер-  
менты, губительно действующие на ан-  
тибиотики.

Активность антибиотиков выражает-  
ся в международных единицах (МЕ).  
Так, например, за 1 МЕ пенициллина  
(оксфордская единица) принимают наи-  
меньшее количество препарата, подав-  
ляющее рост эталонного штамма ста-  
филококка. За последнее время широ-  
кое распространение получил метод  
определения активности антибиотиков  
по весу препарата.

Единица действия (ЕД) соответству-  
ет активности 0,6 микрограмма (мкг)  
химически чистой кристаллической нат-  
риевой соли бензилпенициллина. Сле-  
довательно, в 1 мг натриевой соли бен-  
зилпенициллина может содержаться  
1667 ЕД, а в 1 мг калиевой соли —  
1600 ЕД. Практически оба препарата  
выпускают с активностью не менее  
1550 ЕД.

Концентрация как сухих препаратов,  
так и растворов выражается количе-  
ством микрограммов активного веще-  
ства в 1 г препарата или в 1 мл раствора.

По происхождению все антибиотики  
подразделяют на три группы: антибио-  
тики животного происхождения,  
антибиотики растительного происхождения,  
антибиотики полусинтетические (табл. 7).

**Антибиотики животного происхожде-  
ния.** Лизоцим был получен из яич-  
ного белка; он представляет собой по-  
лисахарид, устойчивый к нагреванию  
и действию кислот. Лизоцим обнару-  
жили в селезенке, сердце, печени, лег-  
ком, в различных секретах (слезном,  
слизи носа, слюне и др.), а также  
в яичном белке и соках некоторых  
растений.

Лизоцим подавляет рост различных  
сапрофитных бактерий, обычно высе-

ваемых из воздуха. Он является анти-  
бактериальным веществом и играет оп-  
ределенную роль в естественном имму-  
нитете животного организма. Лизоцим  
гидролизует связи, соединяющие угле-  
водные компоненты с составной частью  
молекул глюкоропротеидов. Широкого  
медицинского применения лизоцим не  
получил, так как он не оказывает губи-  
тельного действия на многие патогенные  
микроорганизмы.

К антибиотикам животного проис-  
хождения принадлежат экмолин, инги-  
бин, туберкулоостатический фактор  
и другие вещества, обладающие спо-  
собностью задерживать или подавлять  
рост различных видов бактерий.

Клетками некоторых тканей проду-  
цируется интерферон, угнетающий жиз-  
недеятельность возбудителей многих ви-  
русных инфекций (см. стр. 141).

**Антибиотики растительного проис-  
хождения.** Фитонциды (от греч.  
phyton — растение, лат. caedere — уби-  
вать) представляют собой летучие веще-  
ства, которые выделяются растениями  
и обладают антибиотическим действием.

**Аллицин** получен из чеснока  
(Allium sativum). Он угнетает рост грам-  
положительных и грамотрицательных  
бактерий. Разрабатываются методы из-  
готовления стабильного и эффективно-  
го лекарственного препарата из луко-  
виц чеснока. Для подавления гнилост-  
ных процессов в кишечнике и при коли-  
ках применяют настойку чеснока, алли-  
сат, аллилцеп, аллилглицер.

**Рафанин** и добывают из семян редиски  
(Raphanus sativus). Он действует на  
грамположительные и грамотрицатель-  
ные бактерии в разведении 1 : 100.

Иманин получен из произрастающего зверобоя (*Hypericum perforatum*); его применяют для лечения гнойных процессов и тяжелых ожогов.

**Антибиотики, образуемые грибами.** Пенициллин продуцируют грибы *Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum* (рис. 76) и др. Пенициллин выпускают в виде натриевой, калиевой, новокаиновой и дибензилэтилендиаминовой солей бензилпенициллина. Он хорошо растворим в воде, растворы его не-

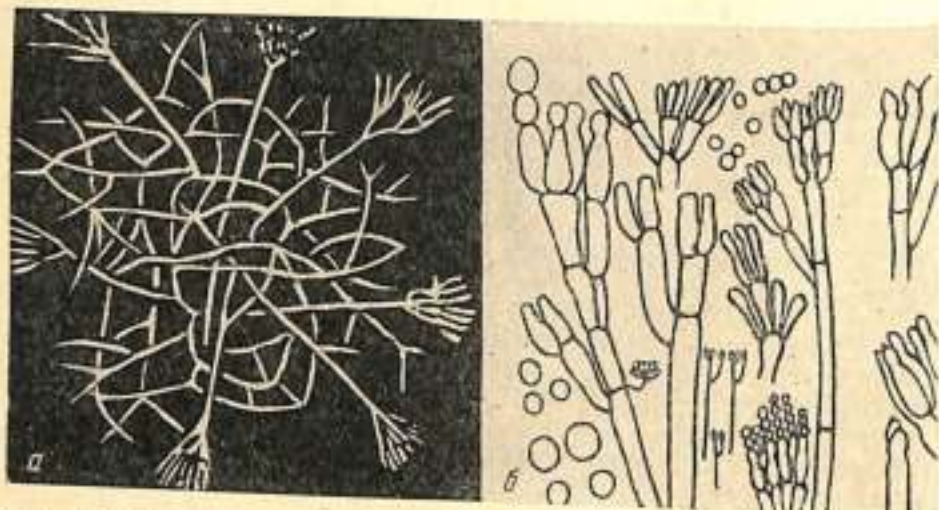


Рис. 76. *Penicillium notatum*(a); *Penicillium chrysogenum*(b) — продуценты пенициллина.

стойки. В химическом отношении является дипептидом, состоящим из диметиластеина и ацетилсерина. Аналогичен бензилпенициллу по своему антибактериальному действию алмециллина.

Пенициллин применяют при стафилококковых, стрептококковых, пневмококковых, менингококковых поражениях, газовой анаэробной инфекции, гонорее, сифилисе, лептоспирозах, сибирской язве и других заболеваниях.

К препаратам пенициллина относят экмоновоциллин, который представляет собой лекарственную форму пенициллина длительного действия, обеспечивающую необходимую терапевтическую концентрацию пенициллина в крови. Он предназначен только для внутримышечных инъекций. Показания те же, что и для применения пенициллина.

Получены новые лекарственные формы пенициллина: бициллин-1, бициллин-3, бициллин-5, которые длительно задерживаются в организме. Первый представляет собой N, N'-дибензилэти-

лендиаминовую соль бензилпенициллина, второй — смесь новокаиновой, калиевой соли бензилпенициллина и бициллина-1; эфициллин (йодистоводородная соль диэтиламиноэтилового бензилпенициллина).

Продуктом жизнедеятельности пеницилла является гризеофульвин, полученный в 1939 г. из мицелия *Penicillium griseofulvum*. В настоящее время гризеофульвин-форте выпускается медицинской промышленностью; он до-

бывается путем глубинного метода ферментации *Penicillium putulum*, *Penicillium nigricans*. Его применяют для лечения больных трихофитией, микроспорией, эпидермофитией, фавусом.

Микроцид образуется *Penicillium vitale*. Используют его как наружное средство при свежих инфицированных ранах и других острых гнойных процессах. Он приводит к быстрому очищению ран и язв от гноя и к уменьшению воспалительных явлений. Его используют для лечения больных с ожогами, отморожениями, инфицированными и длительно незаживающими ранами, язвами.

**Антибиотики, образуемые актиномицетами.** Стрептомицин получен из *Streptomyces griseus* (рис. 77). В химическом отношении он состоит из двух компонентов: азотистого основания стрептидина и стрептобиозамина. Стрептомицин является основанием, с кислотами образует соли, хорошо растворимые в воде и нерастворимые в органических рас-

творителях. Он обладает бактериостатическим свойством в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных патогенных микробов.

Стрептомицин оказывает хорошее лечебное действие при туберкулезе, туберкулезном менингите, чуме, бруцеллезе, туляремии, коклюше и др.

Получены новые соли стрептомицина: пасомицин (парааминосалицило-

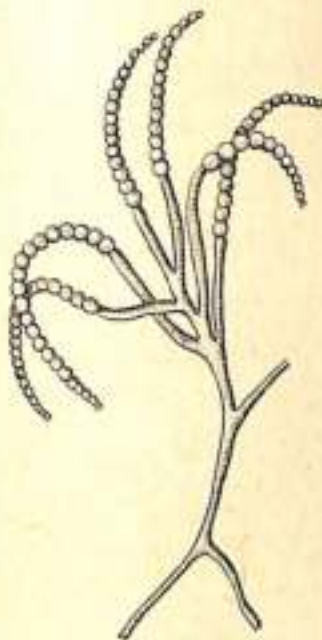


Рис. 77. *Streptomyces griseus* — продуцент стрептомицина.

вая соль дигидрострептомицина), который оказался эффективным в отношении стрептомициноустойчивых микобактерий туберкулеза; дигидрострептомициний пантотенат (пантотеновая соль дигидрострептомицина); стрептомициллин (комбинированная лекарственная форма пенициллина и стрептомицина); стрептосалицид, дигидрострептомициний сульфат, дигидрострептомициний аскорбинат и др.

**Хлоромидети** (хлорамфеникол, левомидети), получен из культуральной жидкости штамма *Streptomyces venezuelae*, выделенного из почвы тропической Южной Америки. Дает хороший лечебный эффект при дизентерии, брюшном тифе, сыпном тифе и других риккетсиозах.

**Хлортетрациклин** (биомидети, ауреомидети) продуцируется *Streptomyces aureofaciens*. Его применяют при стафилококковых инфекциях, пневмонии, подостром септическом эндокардите, туляремии, риккетсиозах, амёбиазе, дизентерии, коклюше, гонорее, бруцеллезе, туляремии, трахоме, пситтакозе, перитоните, хирургическом сепсисе и других заболеваниях.

**Тетрациклин** является производным хлортетрациклина. Его получают путем восстановительного дехлорирования хлортетрациклина. Тетрациклин обладает широким спектром действия, подавляет многие виды грамположительных, грамотрицательных и кислотоустойчивых микробов. Он угнетает также развитие многих риккетсий и некоторых простейших. Его применяют для лечения больных пневмонией, холерой, септическим эндокардитом, гонореей, при заболеваниях мочеполовых путей, сыпным тифом и другими риккетсиозами, для профилактики нагноительных процессов в хирургии. Хлоргидрат тетрациклина назначают местно в виде мазей и глазных капель. Основание тетрациклина выпускается в виде таблеток с чистым тетрациклином или в комбинации с нистатином.

**Окситетрациклин** (террамицин) получают из *Streptomyces rimosus*; по своему спектру и механизму действия близок к хлортетрациклину. **Эритромицин** добывают из *Streptomyces erythraeus*. Назначают при стрептококковых и пневмококковых заболеваниях. В опытах на животных оказался эффективным при заболеваниях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, риккетсиями, хламидиями, кишечными амёбами и трихомонадами. К эритромицину весьма чувствительны дифтерийные коринебактерии.

**Неомицин** выделен из *Streptomyces fradiae*. Обладает бактериостатической активностью против грамотрицательных и грамположительных бактерий. Препарат малотоксичен. Его назначают преимущественно для местного лечения нагноительных процессов, вызываемых стафилококками, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам, а также при колиэнтеритах, возбудителями которых являются патогенные серотипы *E. coli*.



**Нистатин** — извлечен из культуральной жидкости *Streptomyces noursei*. Он подавляет многие патогенные грибы и некоторые патогенные простейшие, не обладает токсичностью при приеме внутрь. Нашел широкое применение при лечении кандидозов.

**Канамидин** — антибиотик, продуцируемый *Streptomyces kanamyceticus*. По своему действию близок к стрептомицину и неомидину. Подавляет рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Канамидин применяют при лечении больных туберкулезом, у которых возбудитель стал устойчивым к противотуберкулезным химиопрепаратам и антибиотикам; назначают его для лечения заболеваний, вызванных резистентными штаммами стафилококков, сибирской язвы, гонорей, острых и хронических форм инфекции мочевого тракта; препарат вводят для предоперационной подготовки кишечника.

**Мономицин** — препарат, по своим биологическим и химическим свойствам близкий к канамидину, менее токсичен, чем неомидин. Выделен из *Actinomyces circulatus*. Хорошие результаты получены при лечении больных дизентерией и колиэнтеритами, вызванными патогенными серотипами *E. coli*, при токсических диспепсиях неясной этиологии.

К антибиотикам этой группы относятся **циклосерин**, продуцируемый *Streptomyces lavendulae* и другими актиномицетами. Препарат дает хороший терапевтический эффект при лечении больных туберкулезом; он нарушает синтез клеточной стенки микобактерий и других грамположительных микроорганизмов. **Олеандомицин**, полученный из культуральной жидкости *Streptomyces antibioticus*, подавляет жизнедеятельность грамположительных бактерий, микобактерий туберкулеза, риккетсий, хламидий; **леворин**, выделяемый *Actinomyces levogis*, используют при лечении поверхностных и глубоких кандидозов.

**Антибиотики, образуемые бактериями.** **Грамицидин**, выделенный из культуры *B. brevis*, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на некоторые гноеродные кокки.

**Советский грамицидин** (грамицидин С) продуцируется особым

подвидом *B. brevis*. Легко кристаллизуется, обладает более широким спектром действия; его используют при лечении гноеродных заболеваний, эрозий шейки матки и кольпитов, язвенных поражений слизистой оболочки при дизентерии, газовой анаэробной инфекции. Стимулирует фагоцитоз. Применяется в качестве антисептического средства в хирургической практике.

**Полимиксин А, В, С, D, E и M** образуются *Vac. polymyxa*. Назначаются при заболеваниях, вызываемых грамотрицательными бактериями.

К антибиотическим веществам относят **бактериоцины**, продуцируемые различными штаммами *E. coli*, *E. freundii*, пастерелл, сальмонелл и шигелл. Бактериоцины обладают способностью подавлять рост определенных штаммов бактерий того вида. В настоящее время описано много видов бактериоцинов, вырабатываемых бактериями. Механизм их действия неясен. Они обладают бактерицидными свойствами. Подобно умеренным бактериофагам, бактериоцины обладают свойствами эписом (см. стр. 102). Практического применения бактериоцины пока не нашли, но они представляют собой важный антибактериальный фактор в борьбе с патогенными микробами.

**Антибиотики полусинтетические.** Разработаны методы получения антибиотиков полусинтетическим путем. К таким препаратам относят левомидетин, который является заменителем естественного продукта жизнедеятельности *Streptomyces venezuelae* — хлоромидетина. Эти препараты применяют для лечения больных дизентерией и особенно детей, больных диспепсией. Их с успехом используют при риккетсиозах, туляремии, коклюше, гонорее, трахоме, роже, скарлатине, брюшном тифе, бруцеллезе и кокковых заболеваниях, не поддающихся лечению пенициллином.

К полусинтетическим препаратам относится **саназин** — гомолог антибиотика пиоцианина. Он обладает антимикробным действием, задерживает рост и убивает трихомонад, стафилококков, гемолитических стрептококков, туберкулезных, коклюшных, дизентерийных, холерных, дифтерийных и других микробов. Применяется для лечения больных туберкулезом глаз и костно-суставной системы, а также для санации по-

сителей дифтерийных бактерий и гемолитических стрептококков. Очень эффективными являются полусинтетические антибиотики — метициллин, оксациллин, ампициллин и др.

К антибиотикам относятся такие препараты, как магмамицин, туромидин, витакилин (тетрациклин с витаминами С, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>), олететрин или сигмамицин (комбинированные препараты, состоящие из тетрациклина и олеандомицина), олевомидин, олеоморфоциклин (смесь олеандомицина фосфата и морфоциклина), линкомицин, цефалотин и многие другие.

Разработаны новые лекарственные формы тетрациклинов, обладающие меньшим побочным действием (тетрациклин с нистатином и др.).

В связи с широким распространением резистентных к антибиотикам стафилококков возникла необходимость поиска новых препаратов. С выделением ядра пенициллина—6-аминопенициллинавая кислота (БАПК) — стало возможным получать различные производные соединения пенициллина.

Из группы тетрациклинов в США освоено производство диметилхлортетрациклина. Он используется при лечении многих инфекционных болезней в дозах, в 2 раза меньших, чем тетрациклина. Хороший результат получен при лечении воспалительных процессов мочевого тракта.

С открытием антибиотика гризефульвина дерматология обогатилась эффективным препаратом, с помощью которого лечат заболевания кожи, волос, ногтей, вызываемые несовершенными грибами.

Эритромицин, олеандомицин фосфат, новобиноин, ристомицин, неомидин, мономицин, левомидетин, грамицидин С, полимиксин М, а также противотуберкулезные антибиотики — циклосерин, фторимицин, канамидин, рассматриваются как антибиотики резерва, к которым очень быстро образуется резистентность возбудителей, поэтому их рекомендуется применять в случаях, когда другие антибиотики не эффективны.

Число новых антибиотиков с каждым годом возрастает. Особое внимание уделяют вопросам получения антибиотиков методом синтеза. Синтетические в полусинтетические препараты обла-

дают высокой лечебной эффективностью и широким спектром действия.

Некоторые антибиотики оказывают ядовитое действие на крыс, насекомых, клещей. Их применяют для борьбы с грызунами и членистоногими — переносчиками инфекционных болезней.

Антибиотики (кормогризин, хлортетрациклин и др.) стимулируют рост животных и птиц, поэтому их используют в сельском хозяйстве.

Весьма интересной является проблема химиотерапии вирусных болезней. В настоящее время нет эффективных лечебных средств против многих вирусных инфекций. Это объясняется биологическими особенностями вирусов как облигатных внутриклеточных паразитов, воздействие на которых должно быть иным, чем при микробных заболеваниях.

Перспективным является интерферон, который испытывают с лечебной целью против вирусных заболеваний (см. стр. 141). Синтез интерферона обычно заторможен и может быть пущен в ход после снятия репрессора.

С целью стимуляции организма к образованию собственного интерферона в качестве индуцирующих веществ применяют рибонуклеиновые кислоты грибов, фагов, реовирусов. Наиболее эффективным индуктором оказалась двухнитчатая РНК, которая вызывает в клетке реакцию «тревоги», побуждая ее к формированию интерферона. Продуцируемый интерферон проникает в новые клетки, препятствует синтезу нуклеиновой кислоты вируса.

Широкое применение нашла интерфероновая мазь в лечении пузырчатого лишая, опоясывающего лишая, герпеса и других вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

Против некоторых вирусных заболеваний применяют дезоксирибонуклеазу и рибонуклеазу, которые обладают способностью разрушать нуклеиновые кислоты вирусов, несущие функции инфекционных агентов. В частности, успешно лечат герпетический кератит закапыванием в конъюнктиву дезоксирибонуклеазы.

Ингибиторное действие можно осуществлять путем подавления биосинтеза вирионов. Для этого используют бензамидазол, гуанидин, приостанав-

ливающие репродукцию некоторых пикорнавирусов (возбудители полиомиелита, болезни Коксаки); изатин- $\beta$ -тио-семикарбазон под названием «марборан», нарушающий синтез поздних вирусных белков варионосов группы оспы. Некоторые аналоги тимидина тормозят синтез вирусов герпеса и осповакцины. Аналоги глутамина (гидразина глутаминовой кислоты) обладают лечебным действием при заболеваниях, вызванных пикорнавирусами и арбовирусами. Кингибирующим фермент нейраминазу миксовирусов относят патентованный препарат Sino, являющийся аналогом нейраминазой кислоты. Его применяют при гриппе. Для химиопрофилактики гриппа используют амантадин (симметрел), обладающий узким спектром действия. Он нарушает механизм проникновения вируса в клетку через клеточную мембрану. Более эффективным вирусолог США считает римантадин (ЕХР-126). Разрабатываются и другие препараты, обладающие способностью подавлять не только вирусы, но и их составные части (нуклеиновые кислоты, ферменты).

Химические противовирусные препараты создают определенный барьер, стимулирующий выработку интерферона. Таким образом, исходя из многообразия механизмов вирусных инфекций, терапия их осуществляется с помощью многочисленных специфических и патогенетических методов.

В последние годы получены новые антибиотики, которые дают хороший эффект при лечении мышинных лейкозов. Некоторые из них с успехом применяют в сельском хозяйстве для лечения лейкозов кур. В клинике для терапии лейкоза используют лишь единичные препараты (аурантин, дипин и др.).

**Побочное действие антибиотиков.** Установлено, что большие дозы пенициллина и стрептомицина оказывают нейротоксическое действие, тетрациклины вызывают поражение печени, хлормицетин обуславливает токсическое действие на кроветворные органы, хлортетрациклин и окситетрациклин при внутривенном введении могут привести к коллапсу со смертельным исходом. При введении пенициллина и стрептомицина могут появиться крапивница, контактные дерматиты, ангионевротический отек, анафилактические реак-

ции, аллергическая астма. Особенно часто аллергические реакции возникают при местном применении антибиотиков. Наибольшее практическое значение имеет не прямое действие, являющееся результатом преимущественного развития резистентных форм микроорганизмов, вызывающих иногда фурункулы или общие тяжелые заболевания с бурным течением, а в некоторых случаях с летальным исходом. В случае применения антибиотиков с широким спектром действия возможно развитие инфекций, обусловленных резистентными штаммами протей, грибами.

Большую опасность представляет образование резистентных стафилококков, которые вызывают различные послеоперационные осложнения: упорные фурункулезы, стафилококковые септицемии.

Наиболее тяжелым осложнением является анафилактический шок от применения пенициллина, при котором наблюдают быстрое падение артериального давления, цианоз, поверхностное дыхание, потерю сознания, судороги; в отдельных случаях наступает смерть. Осложнения, вызванные пенициллином, характеризуются аллергическими реакциями и протекают по типу сывороточной болезни.

При длительном применении пенициллина или левомицетина (при сифилисе, брюшном тифе) из тяжелых побочных явлений следует отметить коллапс.

К аллергическим реакциям лекарственного происхождения относится контактный дерматит. Это заболевание вызывается действием стрептомицина и наблюдается у медицинских работников и больных, длительно принимающих этот препарат. Довольно часто стали регистрировать аллергические проявления со стороны слизистых оболочек в виде гиперемии, отека зева и языка; у детей антибиотики широкого спектра действия вызывают гиперемию кожи около ануса и на слизистой оболочке прямой кишки.

За рубежом увеличивается число случаев заболеваний детей стафилококковой пневмонией. Предполагают, что отчасти это объясняется возникновением пенициллиноустойчивых штаммов стафилококков. Болезнь имеет тенденцию осложняться абсцессами, эмпиема-

ми, пневмотораксом и образованием кист.

Антимикробные препараты служат причиной образования многочисленных вариантов микробов со слабо выраженной патогенностью (атипичные штаммы, фильтрующиеся формы, L-формы, микоплазмы и др.), которые приводят к формированию латентных форм инфекций, протекающих с рецидивами и обострениями. Они с трудом поддаются лабораторной диагностике, терапии и профилактике.

Антибактериальные вещества могут вызывать нарушения генетического аппарата клеток макроорганизма, обуславливать хромосомные aberrации, а некоторые из них обладают тератогенным действием, приводящим к возникновению уродств плода при употреблении их женщинами в первые дни беременности.

Длительное применение антибиотиков может обусловить явления гиповитаминоза. Очень многие аналоги парааминобензойной кислоты обладают свой-

ствами торможения роста бактерий и вместе с тем не могут быть использованы в качестве лечебных препаратов, так как большинство блокируемых бактериальных витаминов является необходимым и для организма человека.

Ведутся поиски таких антибактериальных препаратов, которые блокировали бы только бактериальные витамины, но не разрушали бы витаминов макроорганизма.

В связи с широким распространением резистентных к антибиотикам патогенных бактерий рекомендуется комбинированное лечение с использованием новых антибиотиков, к которым еще не сформировалось привыкания возбудителей инфекционных болезней. В целях предупреждения развития устойчивых форм микробов назначают комбинированные препараты: пенициллин — ванна препараты: пенициллин — стрептомицин, эритромицин и окситетрациклин и др. Для профилактики кандидозов применяют тетрациклин с нистатином.

ПАТОГЕННЫЕ БАКТЕРИИ, АКТИНОМИЦЕТЫ,  
СПИРОХЕТЫ, МИКОПЛАЗМЫ

В эту большую и более подробно изученную группу микроорганизмов входят возбудители многих инфекционных заболеваний, объединенных в

класс Schizomycetes. Классификация, морфология, строение, культивирование подробно освещены в общей части учебника (стр. 16, 20, 62).

ПАТОГЕННЫЕ КОККИ

К патогенным коккам относят стафилококков, стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков. Все они обладают способностью вызывать у человека воспалительные процессы, сопровождающиеся образованием гноя. Поэтому их называют гнойеродными (гниенными) кокками.

Существуют различные формы симбиоза кокковых бактерий с человеческим организмом. На коже, слизистых оболочках, в дыхательных путях обитают сапрофитические и условно патогенные виды стафилококков, стрептококков, в носоглотке длительно сохраняются менингококки, в кишечнике — фекальные стрептококки (энтерококки). При ослаблении сопротивляемости организма или при повреждении кожи и слизистых оболочек они проникают в ткани организма и вызывают заболевания.

Степень органотропности у патогенных кокков неодинакова. Она наиболее резко проявляется у пневмококков, менингококков, гонококков и менее выражена у стафилококков и стрептококков.

Кокки принадлежат к порядку Eubacteriales, семействам Micrococaceae, Lactobacillaceae, Neisseriaceae.

СТАФИЛОКОККИ

Патогенный стафилококк (*Staphylococcus aureus*) обнаружен Р. Кохом (1878), выделен из гноя фурункула Л. Пастером (1880), описан как возбудитель многих гнойных процессов А. Огстоном (1881), обстоятельно изучен Ф. Розенбахом (1884).

**Морфология.** Стафилококки имеют шаровидную форму, их диаметр 0,8—1 мк, располагаются в виде неправильных скоплений, напоминающих гроздь

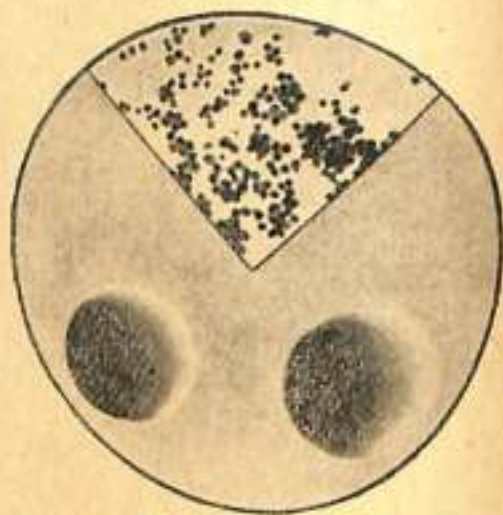


Рис. 78. Чистая культура и колонии стафилококка.

винограда (рис. 78). В мазках из культуры и гноя встречаются короткие палочки, иногда парные и одиночные кокки. Под влиянием физических, химических и биологических факторов (антибиотиков) в культурах стафилококков могут появляться большие шаровидные или очень мелкие и даже фильтрующиеся формы. Стафилококки не имеют жгутиков, не образуют капсул и спор, грамположительны (см. рис. 117, 1). В старых культурах некоторые клетки окрашиваются грамотрицательно.

**Культивирование.** Стафилококки — аэробы или факультативные аэробы. Они хорошо развиваются на обычных питательных средах с рН 7,2—7,4 при температуре 37°, крайние пределы роста 10—45°. При комнатной температуре, широкой аэрации и рассеянном свете стафилококки вырабатывают золотистые, белые, лимонно-желтые и другие пигменты, являющиеся липохромными. Пигменты не растворяются в водах, но растворяются в эфире, бензине, ацетоне, хлороформе и спирте. Наиболее характерное образование пигментов происходит на молочном агаре и картофеле при температуре 20—25°.

На мясо-пептонном агаре стафилококки растут в виде выпуклых, с ровными краями колоний размером от 1 до 4 мм в диаметре (рис. 78). При микроскопическом исследовании колоний имеют грубозернистую структуру и плотный центр, они непрозрачны. Цвет их зависит от вырабатываемого микробного пигмента. Кроме типичных S-форм, стафилококки могут расти в виде R-, G- и L-форм колоний.

При росте на мясо-пептонном бульоне стафилококки вызывают диффузное помутнение с последующим выпадением осадка. В некоторых случаях при достаточной аэрации стафилококки образуют на поверхности бульона пленку. Они хорошо растут на картофеле и свернутой сыворотке. На желатине обычно через 1—2 суток по ходу укола можно отметить наряду с обильным ростом разжижение среды, которое к 4—5-му дню принимает вид воронки, наполненной жидкостью. На кровяном агаре патогенные стафилококки вызывают гемолитическую реакцию, гемолиз. К стафилококковому гемолизу наиболее чувствительны эритроциты кролика и барана.

**Ферментативные свойства.** Стафилококки вырабатывают протеолитические и сахаролитические ферменты. Они не образуют индола в молодых культурах, разжижают желатину, свертывают молоко, иногда сыворотку, продуцируют нитраты в нитриты, восстанавливают уреазу, каталазу, фосфатазу, аммиак и сероводород, ферментируют глюкозу, левулезу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит, глицерин с образованием продуцентов. Патогенные стафилококки продуцируют аргиназу — фермент, расщепляющий аргинин. Обнаружена связь

между аргиназной активностью и уровнем α-токсина.

**Токсинообразование.** Патогенные стафилококки продуцируют экзотоксин, который характеризуется летальным, гемолитическим и некротическим действием. В фильтратах бульонных культур стафилококка обнаруживают энтеротоксин, вызывающий при попадании в желудочно-кишечный тракт пищевые отравления. Патогенные стафилококки выделяют лейкоцидин, который разрушает лейкоциты, вызывает гибель гематобластов костного мозга и нервных клеток. Кроме того, стафилококки обладают способностью коагулировать плазму крови. Признак плазмокоагуляции является стабильным и используется для дифференциации патогенных видов от непатогенных. Коагулаза термостойка. Ее можно выделить из бульонной культуры стафилококков.

Стафилококки продуцируют фибринолизин, при добавлении которого к сгустку крови через 1—2 суток происходит его растворение.

Патогенные стафилококки вырабатывают фермент гиалуронидазу, разрушающую гиалуроновую кислоту, входящую в состав соединительной ткани.

Коагулазу, фибринолизин, лецитиназу, гиалуронидазу, дезоксирибонуклеазу, протеиназы и фосфатазу относят к группе ферментов, обладающих агрессивными свойствами. Лецитиназа разрушает лецитин, входящий в состав оболочек эритроцитов человека, барана, кролика. В стафилококковых культурах выявлен также антикоагулянт, препятствующий свертыванию крови.

Антикоагулянт образуется в воспалительных экссудатах, возникающих при стафилококковых заболеваниях. В фильтратах стафилококковых культур обнаружены гемагглютинины, обуславливающие склеивание эритроцитов кроликов. Вирулентные стафилококки угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов.

Вещества, обладающие этим свойством, термостабильны. Они выдерживают нагревание при температуре 80—90°. Иммунизация ими людей, страдающих хроническими стафилококковыми заболеваниями, вызывает выработку в крови агглютининов и опсопинов, специфичных для данного штамма стафилококков, преципитинов.

Многообразие свойств стафилококкового токсина побудило некоторых исследователей утверждать, что патогенные стафилококки вырабатывают несколько различных токсинов. Обнаружены  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолисины. Многие микробиологи полагают, что патогенные стафилококки, выделенные у больных людей, продуцируют  $\alpha$ -гемолисин, а стафилококки, поражающие животных, в частности возбудители мастита у коров, чаще образуют  $\beta$ -гемолисин.

Выявлены также  $\gamma$ - и  $\Delta$ -гемолисины; эритрогенный токсин, вызывающий заболевание, сходное с клинической картиной скарлатины; нейротоксин, избирательно поражающий нервные клетки, и др.

Стафилококковый токсин, обезвреженный 0,3—0,5% формалином при температуре 37° в течение 7—28 суток, при парентеральном введении людям и животным вызывает образование специфического антитоксина, способного вступать в реакцию с токсином.

**Антигенная структура.** Из стафилококковой взвеси путем переменной обработки ее в кислой и щелочной среде и после удаления белков трихлоруксусной кислотой получены полисахариды А и В.

Полисахарид А извлечен из патогенных штаммов, выделенных у больных септицемией, фурункулезом, остеомиелитом, острым конъюнктивитом и др. Полисахарид В содержится в авирулентных, непатогенных штаммах. Полисахариды А и В различаются и по химическому составу.

За последнее время выделен антиген С, содержащий особый полисахарид. Стафилококковые полисахариды обладают весьма выраженной типоспецифичностью, они даже в разведении 1 : 1 000 000 дают хорошо видимую реакцию преципитации. Белковый антиген является общим для всех видов и типов стафилококков.

Реакцией агглютинации и преципитации выявлено три типа стафилококков, однако значительное количество культур не поддается серологическому типированию. Работами последнего времени выявлено 15 типоспецифических антигенов стафилококков.

**Классификация.** Стафилококки подразделяются по пигментообразованию

на: а) золотистый стафилококк — *Staphylococcus aureus*; б) белый стафилококк — *Staphylococcus albus*; в) лимонно-желтый стафилококк — *Staphylococcus citreus*.

Однако такая классификация является односторонней, она отражает свойства стафилококков только по одному признаку — пигментообразованию, который не всегда совпадает с патогенностью.

По степени и патогенности Х. Гросс распределил стафилококков следующим образом: 1) безусловно патогенные стафилококки, обуславливающие гемолиз на кровяном агаре, содержащем 5% взвесь эритроцитов кролика или барана; при посеве в цитратную плазму кроличьей крови последняя коагулируется в течение 1—2 часов и вызывают некроз кожи у кроликов при внутрикожном введении культуры;

2) условно патогенные стафилококки, дающие незначительный гемолиз на 5% кровяном агаре с кроличьей и бараньей кровью; коагуляция цитратной плазмы происходит спустя 6 часов и больше, при внутрикожном введении возникает незначительный воспалительный процесс в виде гиперемии и инфильтрации;

3) сапрофиты (обитатели поверхности кожи и внешней среды), не дающие гемолиза, не свертывающие цитратной плазмы крови и при внутрикожном введении кролику не вызывающие у него поражений.

Данная классификация также является относительной, ибо патогенные проявления стафилококков зависят не только от их биологических свойств, но и от состояния макроорганизма, его устойчивости и реактивности.

Выделено около 40 фаготипов стафилококков. Некоторые виды семейства *Micrococcaceae* — строгие анаэробы: *Peptococcus niger*, *Peptococcus anaerobius*, *Peptococcus asaccharolyticus* и др. обычно являются условно патогенными для человека, они обитают в слизистой оболочке полости рта, кишечнике, мочеполовых путях. У ослабленных людей и больных хроническими заболеваниями анаэробные микрококки могут вызывать различные заболевания и осложнения.

**Резистентность.** Стафилококки характеризуются сравнительно высокой устой-

чивостью к высушиванию, замораживанию, действию солнечного света и химических веществ. В высушенном состоянии они жизнеспособны более 6 месяцев, в пыли—50—100 дней. Повторное замораживание и оттаивание не убивает стафилококков. Они не погибают в течение многих часов от действия прямых солнечных лучей. Стафилококки могут выдерживать нагревание при температуре 70° более одного часа. При температуре 80° они погибают через 10—60 минут, от кипячения — мгновенно; 5% раствор фенола убивает стафилококков в течение 15—30 минут. Стафилококки очень чувствительны к некоторым анилиновым красителям, особенно к бриллиантовому зеленому, который успешно применяют при лечении поверхностных гнойных поражений кожи, вызываемых стафилококками.

**Патогенность для животных.** К патогенным стафилококкам восприимчивы лошади, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, из экспериментальных животных — кролики, белые мыши, котят.

При внутрикожном введении кроликам культуры патогенных стафилококков развивается воспаление и затем некроз кожи. Если кролика заражают внутривенно фильтратом стафилококковых культур, то у него возникает картина острого отравления и живот погибает в течение нескольких минут при явлениях двигательного возбуждения, расстройства дыхания, судорог, параличей задних конечностей, иногда поноса и выделения мочи. Смерть наступает вследствие коллапса.

При пероральном или внутрибрюшинном введении котят патогенных стафилококков или токсинов у них появляются рвота, понос и слабость. Нарушение функций пищеварительного тракта обуславливается действием энтеротоксина, который отличается от других фракций стафилококкового токсина своей термоустойчивостью. Он разрушается при 100° в течение 30 минут.

**Патогенез и заболевания у человека.** Стафилококки внедряются в организм через кожные покровы и слизистые оболочки воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Септицемия возникает в результате преодоления возбудителем лимфатических барьеров. В патогенезе заболеваний, вызывае-

мых стафилококками, определенную роль играют как экзотоксин, так и бактериальные клетки. Следовательно, стафилококковые заболевания рассматривают как токсикоинфекции.

В развитии стафилококковых заболеваний имеет значение и состояние аллергии, которая в ряде случаев является причиной очень тяжелых, не поддающихся лечению клинических форм стафилококковой инфекции.

Патогенные стафилококки у человека вызывают ряд поражений — гидрадениты, абсцессы, панариции, блефариты, фурункулы, карбункулы, перитониты, остеомиелиты, фолликулиты, сикозы, дерматиты, экземы, пневмонии, пиодермии, перитониты, менингиты, аппендициты, холангиты.

Развитию гнойничковых поражений кожи и фурункулеза способствуют сахарный диабет, фенилкетонурия, авитаминозы, алиментарная дистрофия, потливость, мелкие травмы кожи профессионального характера, раздражение кожи химическими веществами.

В ряде случаев стафилококки обуславливают вторичные заболевания при оспе, гриппе, раневых инфекциях, а также послеоперационные нагноения. Особенно грозными заболеваниями являются стафилококковый сепсис и стафилококковые пневмонии у детей. При употреблении пищевых продуктов (сыр, творог, молоко, торты, пирожные, мороженое и др.), зараженных патогенными стафилококками, могут возникать интоксикации.

Стафилококки играют большую роль при смешанных инфекциях; их обнаруживают вместе со стрептококками при раневых инфекциях, дифтерии, туберкулезе, актиномикозе, ангинах, гриппе, парагриппозных и других острых респираторных заболеваниях.

С широким использованием в практике антибактериальных препаратов и особенно антибиотиков произошли значительные изменения тяжести и степени распространенности стафилококковых поражений. Во всех странах мира отмечается рост стафилококковых заболеваний, интенсивное распространение возбудителя, увеличение носительства среди медицинского персонала.

Повсеместно установлена быстрая адаптация стафилококков к антибиотикам. Стафилококковые инфек-

ции отличаются многообразием возбудителя. Заражение довольно часто происходит не одним, а двумя и более разновидностями. Высокая концентрация лекарственных препаратов в организме людей и в биосфере привела к существенному нарушению микрофлоры, в частности к состоянию дисбактериозов.

**Иммунитет.** Характерным признаком для стафилококковых заболеваний считают склонность их к хроническому вялому течению и рецидивам. Эта особенность позволяет утверждать, что постинфекционный иммунитет при стафилококковых заболеваниях характеризуется слабым напряжением и непродолжительностью.

Невосприимчивость при стафилококковых заболеваниях связана с фагоцитозом и наличием антител (антитоксины, преципитины, опсонины, агглютинины) и интерференцией (см. стр. 139).

Воспалительный процесс обуславливает задержку стафилококков на месте их внедрения и затрудняет их распространение по всему организму. В очаге воспаления стафилококки подвергаются фагоцитозу. Нейтрализация стафилококкового токсина антитоксином является важным моментом в общем комплексе иммунитета. Вследствие проницаемости капилляров антитоксин из крови проникает в зону воспаления и нейтрализует образуемый стафилококками токсин. Таким образом, фагоцитарный и гуморальный факторы находятся в тесном единстве их защитного действия.

Одной из причин низкого уровня иммунитета является наличие в органах и тканях людей общих со стафилококками антигенов. Это обуславливает состояние иммунологической толерантности к стафилококкам и их токсинам, что благоприятствует беспрепятственному размножению возбудителя в организме больных. Широкое применение антибактериальных препаратов способствует интенсивной селекции устойчивых штаммов стафилококков и к естественным ингибиторам макроорганизма.

**Лабораторная диагностика.** В качестве исследуемых объектов могут быть использованы гной, отделяемое слизистых оболочек, мокрота, моча, кровь, продукты (сыр, творог, молоко, пиро-

ные, торты, кремы и др.), рвотные массы, промывание воды и испражнения.

Исследование имеет целью выявление патогенных стафилококков.

Так как в природе широко распространены непатогенные штаммы, то взятие исследуемого материала производят с соблюдением определенных правил.

Исследования должны включать установление основных свойств, определяющих типичные морфологические культуральные, биохимические свойства выделенных стафилококков, а также их вирулентность. Для этой цели из гноя делают мазки и окрашивают по Граму; производят посев гноя на кровяной и мясо-пептонный агар с кристаллическим фиолетовым; при септицемии посев крови делают в сахарный бульон; выделенную чистую культуру определяют на гемолитическую (посевом на чашки с кровяным агаром), плазмокоагулирующую (посевом в цитратную кроличью плазму) и гиалуронидазную способность; устанавливают вирулентность путем внутрикожного введения кролику 400 000 000 микробных тел; через 1—2 суток на месте введения образуется некроз; следует также учитывать пигментообразование выделенной культуры. Установление серотипов и фаготипов производят для выявления источника инфекции, в частности для выяснения причины септических вспышек в родильных домах, пищевых отравлений. В целях назначения рациональной терапии выделенные культуры испытывают на чувствительность к антибиотикам.

При пищевых отравлениях полученную культуру стафилококка проверяют на энтеротоксин путем внутривенного введения фильтратов культур взрослым кошкам; для обнаружения стафилококков животного происхождения производят прямое определение токсинообразования испытуемой культуры. При невозможности обнаружить возбудителя (остеомиелит и др.) исследуют сыворотку больных на наличие агглютининов.

**Лечение.** При стафилококковых поражениях применяют антибиотики (пенициллин, феноксиметилпенициллин, хлортетрациклин, тетрациклин, грамицидин и др.) и сульфаниламидные препараты (норсульфазол, сульфазол и др.).

В терапии больных стафилококковыми инфекциями следует учитывать необходимость устранения интоксикации и повышения иммунологических защитных сил организма.

При хронических гнойных стафилококковых процессах показана специфическая терапия: стафилококковая поливалентная вакцина, аутовакцины, стафилококковый анатоксин, антитоксическая сыворотка, дифаг, состоящий из стафилококкового и стрептококкового фагов.

Стафилококки образуют лекарственноустойчивые формы к сульфаниламидам и антибиотикам, фагу, что обусловило широкое распространение стафилококковой инфекции. Это свойство изменчивости имеет особое значение в практике терапии стафилококковых гнойных заболеваний, для успешного лечения которых медицинская промышленность выпускает полусинтетические препараты пенициллина (метициллин, оксациллин, ампициллин) и тетрациклина. Хорошим лечебным действием обладает новый антибиотик линкомицин; он подавляет резистентные к другим антибиотикам стафилококки. Наименее значающ его при остром и хроническом остеомиелите.

**Профилактика.** К общим мероприятиям относятся: оздоровление условий труда и быта, устранение витаминной недостаточности, предупреждение травматизма, потливости, соблюдение санитарно-гигиенических требований в родильных домах, хирургических отделениях, детских учреждениях, на производстве, особенно на консервных заводах, содержание в чистоте тела, частое мытье рук теплой водой с мылом.

В больничных помещениях (хирургические отделения, родильные дома) необходимо систематически производить дезинфекцию и бактериологическое исследование персонала на носительство патогенных стафилококков, резистентных к антибиотикам.

В родильных домах в качестве антисептического средства применяют 1% мазь гексахлорана (на вазелине), которой смазывают слизистую оболочку норок в течение 5 дней. Руки и молочные железы рожениц перед кормлением обрабатывают с помощью жидких бактерицидных мыл, в состав которых входит 1% гексахлорана.

На промышленных предприятиях для профилактики пиодермий используют защитные мази и пасты. Для обработки микротравмы, кроме йодной настойки и спиртовых растворов анилиновых красителей, широко применяют жидкости, высыхающие в течение 1—2 минут и образующие эластическую пленку, предохраняющую раневую поверхность от загрязнения и инфицирования. При ожогах больных держат в мягких (пластических) изоляторах, защищающих их от проникновения микрофлоры внешней среды.

В некоторых случаях можно рекомендовать специфическую профилактику путем иммунизации стафилококковым анатоксином лиц, подвергающихся частому травматизму или инфицированию резистентными к антибиотикам стафилококками.

## СТРЕПТОКОККИ

Патогенный стрептококк (*Streptococcus pyogenes*) обнаружен в тканях при роже и раневых инфекциях Т. Бильротом (1874), при сепсисе Л. Пастером с сотрудниками (1880), описан при изучении гнойных процессов А. Огстеном (1881), выделен в чистой культуре при роже Ф. Фелйзенем (1883) и из гноя Ф. Розенбахом (1884). Стрептококки входят в семейство *Lactobacillaceae*.

**Морфология.** Стрептококки имеют шаровидную форму, размеры их 0,6—1 мк, располагаются цепочками (рис. 79, а), не подвижны, не образуют спор, некоторые виды имеют микрокапсулы, грамположительны. В мазках из культур на плотных питательных средах стрептококки чаще располагаются попарно, короткими цепочками, в мазках из бульонной культуры — длинными цепочками или скоплениями (рис. 79, б).

**Культивирование.** Стрептококки — аэробы и факультативные аэробы, некоторые разновидности — анаэробы, оптимальная температура роста их 37°, крайние границы развития 20—40° (для энтерококка — 10—45°).

На простом мясо-пептонном агаре растут с трудом, хорошо культивируются на сахарном, кровяном, сывороточном и асцитическом агаре и бульоне при pH 7,2—7,6. На плотных средах образуют мелкие (0,5—1 мм), мутные,

сероватые или серовато-белые, зернистые, нерезко очерченные колонии. На кровяном агаре в зависимости от вида стрептококки могут вызывать гемолиз (рис. 79, б) или зеленую окраску вокруг колоний диаметром 1—2 мм вследствие превращения гемоглобина в метгемоглобин либо не изменяют эритроцитов. На сахарном бульоне растут с образованием пристеночного и придонного мелкозернистого осадка, редко мутят бульон.

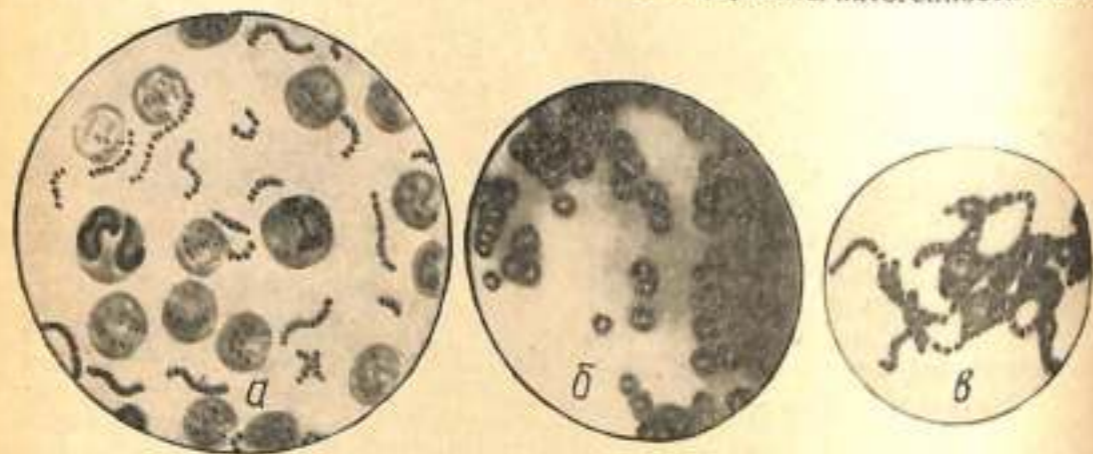


Рис. 79. Стрептококки.  
а — расположение клеток в мазке из гноя; б — колония гемолитического стрептококка на кровяном агаре; в — мазок из бульонной культуры.

**Ферментативные свойства.** Патогенные стрептококки не разжижают желатину, не восстанавливают нитраты в нитриты. Свертывают молоко, растворяют фибрин, ферментируют глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит (не всегда), расщепляют салицины, трегалозу с образованием кислоты.

**Токсикообразование.** Патогенные стрептококки образуют различные по своему действию экзотоксины:

1) гемолизин (гемотоксин, стрептолизин О и стрептолизин S), инактивирующийся при температуре 55° в течение 30 минут, обуславливает разрушение эритроцитов; при внутривенном введении кроликам вызывает у них гемоглобинемию и гематурию;

2) лейкоцидин, разрушающий лейкоциты; встречается у очень вирулентных штаммов; обезвреживается при температуре 70°;

3) некротоксин, который при внутривенном введении кроликам дает некроз;

он также обладает некротическим действием по отношению к другим тканям, особенно клеткам печени;

4) летальный токсин, обуславливающий при внутривенном введении быструю гибель кроликов и белых мышей;

5) эритрогенный токсин, обладающий способностью вызывать воспалительную реакцию у людей, в крови которых отсутствуют антитоксины.

Кроме того, патогенные стрептококки образуют ферменты патогенности: гиалу-

ронидазу, благодаря действию которой возбудитель проникает в ткани и органы пораженного животного организма, а также фибринолизин, дезоксирибонуклеазу, рибонуклеазу, протеиназу, амилазу, липазу, дифосфопиридиннуклеотидазу.

Болезнетворные свойства стрептококков наряду с экзотоксином и ферментами патогенности обусловлены также и эндотоксинами, которые характеризуются термостабильностью и специфичностью действия.

Фаги стрептококков обладают свойствами вызывать трансдукцию и могут быть причиной повышения токсигенности у дифтерийных коринебактерий и усиления вирулентности других микробов, находящихся в ассоциации со стрептококками.

**Антигенная структура.** В основу изучения антигенного строения стрептококков положены данные серологических исследований.

Ф. Гриффите использовал для этой цели реакцию агглютинации стрептококков. Р. Лэнсфильд применила реакцию преципитации с экстрактом из осадка бульонной культуры.

Из стрептококков были выделены 4 фракции. М-вещество представляет собой белок, с которым связаны типовая специфичность, вирулентность и иммуногенность. В Т-белковом веществе содержатся О-, К- и L-антигены, характеризующиеся типоспецифичностью. С-вещество является полисахаридом, общим для всей группы гемолитических стрептококков. Р-вещество относится к нуклеопротениновой фракции, неспецифичной для гемолитических стрептококков, общей с другими группами стрептококков, а также с пневмококками и стафилококками.

Стрептококки группы А и отчасти групп С и G содержат экстрацеллюлярные антигены: стрептолизин О является протенином, стрептолизин S состоит из липидно-протенинового комплекса; оба они обладают способностью вызывать гемолиз.

С помощью реакции преципитации, основанной на выявлении группоспецифических углеводов, стрептококки подразделены на 17 групп, вызывающих различные заболевания у человека и животных.

Ф. Гриффите установил среди гемолитических стрептококков, выделенных у больных людей, 51 серологический тип, из них 47 он отнес в группу А, типы 7, 20 и 21 — в группу С, а тип 16 — в группу G.

**Классификация.** Старая классификация (Г. Шоттмюллер, М. Браун и др.) была основана на отношении стрептококков к кровяному агару.

Согласно этой классификации, все стрептококки подразделялись на: 1) *Streptococcus haemolyticus* (β-гемолитический стрептококк); 2) *Streptococcus viridans* (α-зеленящий стрептококк); 3) *Streptococcus viridans* α<sub>1</sub>-вызывает менее выраженную и мутноватую зону гемолиза по сравнению с α-гемолитическим; 4) *Streptococcus anhaemolyticus* (γ-негемолитический стрептококк).

Д. Берджи подразделяет стрептококки на три группы: 1) гиеродные стрептококки (*Str. pyogenes*, *Str. equisimilis*, *Str. zooepidemicus* и др.); 2) зеленящие стрептококки (*Str. acidominimus*, *Str.*

*salivarius*, *Str. mitis*, *Str. bovis*, *Str. equinus* и др.); 3) молочнокислые стрептококки (*Str. lactis*, *Str. cremoris*).

В основу современной классификации положен принцип выявления группоспецифических полисахаридных антигенов, наличие которых позволяет подразделить все стрептококки на группы, из которых наибольший практический интерес представляют А, В, С, D, G-группы.

Наибольшее значение в инфекционной патологии имеет группа А, которая включает 47 типов гемолитического стрептококка, выделяемых у больных и из носоглотки здоровых людей. Эти типы стрептококков вызывают гемолиз, образуют растворимый токсин, не растут в 40% желчном бульоне и на желчно-кровоном агаре, почти всегда ферментируют лактозу и салицины, постоянно ферментируют трегалозу, не ферментируют сорбит, глицерин, часто расщепляют маннит и очень редко — рафинозу и инулин. Обнаруживаются при ангине, скарлатине и роже и других воспалительных процессах.

Энтерококки (*Str. faecalis*, *Str. faecium*, *Str. durans*) представляют собой полиморфные, овоидные клетки, расположенные попарно или короткими цепочками. Некоторые кокки имеют овальную или ланцетовидную форму, сходную с пневмококками. Размеры их 0,5—1 мк в диаметре. Имеются разновидности, разжижающие желатину (*Str. faecalis* var. *liquefaciens*), а также гемолитические (*Str. faecalis* var. *zymogenes*).

По антигенной структуре энтерококки подразделяют на 6 О-групп, среди которых имеются штаммы, содержащие К-антигены (капсульные антигены). Некоторые типы энтерококков и молочнокислых стрептококков обладают идентичными антигенами. На плотных питательных средах энтерококки развиваются с образованием тонкого налета с гладкими краями. В сахарном бульоне растут с образованием помутнения и осадка. Некоторые энтерококки обладают активной подвижностью. Отдельные штаммы продуцируют желтый пигмент, патогенные энтерококки вырабатывают фибринолизин.

Температурный диапазон роста находится в пределах 10—45°. Энтерококки устойчивы к высокой температуре (30 минут при 60°). Растут в бульоне,

содержащем 6,5% поваренной соли и при pH 9,6, а также на кровяном агаре, 40% желчи или эквивалентного количества желчных солей. Энтерококки ферментируют с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, лактозу, маннит, трегалозу, салицин, инулин, редуцируют и свертывают лакмусовое молоко с 0,1% метиленовым синим.

Следовательно, отличительными признаками энтерококков от других стрептококков являются широкий температурный диапазон роста (10—45°), устойчивость к высоким концентрациям поваренной соли, щелочной среде (pH 9,6), пенициллин (отдельные штаммы растут в среде, содержащей 0,5—1 ЕД антибиотика в 1 мл среды). Все энтерококки декарбоксилируют тирозин.

Энтерококки обитают в тонком и толстом кишечнике человека и теплокровных животных. Обладают антагонистическими свойствами по отношению к дизентерийным, брюшнотифозным и паратифозным бактериям, а также к кишечной палочке. У детей количество энтерококков в кишечнике больше, чем кишечной палочки. Энтерококки найдены при заболеваниях двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, мочевыводящих путей.

Обнаружение энтерококков служит критерием фекального загрязнения воды, сточных вод, пищевых продуктов (см. стр. 70). Имеются вполне обоснованные данные о выделении энтерококков в самостоятельный род.

Представляют интерес  $\alpha$ -стрептококки (группа *viridans*). На кровяном агаре они вызывают позеленение среды, обычно ферментируют раффинозу, не ферментируют маннит, постоянно выделяют изо рта и глотки здоровых людей. Обладают слабой вирулентностью для человека и животных. Зеленящие стрептококки обнаруживают при гнойных и воспалительных поражениях зубов и десен; они вызывают подострый эндокардит.

Анаэробные стрептококки (*Peptostreptococcus putridus*, *Peptostreptococcus anaerobius* и др.) являются возбудителями тяжелых послеродовых септических заболеваний (пуэрперальный сепсис); их выделяют при гнойных и гангренозных поражениях, издающих гнилостный запах.

**Резистентность.** Стрептококки длительно сохраняются при низких температурах, устойчивы к высушиванию, в гное и мокроте сохраняются месяцами. При температуре 70° они погибают в течение часа. Фенол в 3—5% растворе убивает стрептококков через 15 минут.

**Патогенность для животных.** К патогенным стрептококкам восприимчивы рогатый скот, лошади, свиньи, собаки, птицы, из экспериментальных животных — кролики и белые мыши.

Для определения вирулентности стрептококков производят заражение путем втирания взвеси выделенной культуры в скарифицированную кожу уха или спины кролика; в результате возникает поражение кожи в виде местного воспаления с образованием красноты и отека. При внутривенном введении патогенных стрептококков развивается септицемия или избирательное поражение легких, печени, почек, суставов.

**Патогенез и заболевания у человека.** Патогенез стрептококковой инфекции определяется действием как экзотоксина, так и самих бактериальных тел. Большое значение в возникновении и развитии стрептококкового процесса имеет реактивность организма и предварительная сенсибилизация его. Такие болезни, как эндокардиты, полиартриты, гаймориты, хронические тонзиллиты, рожистое воспаление, связаны с состоянием организма, его измененной реактивностью, гиперергией, которая в ряде случаев длительно сохраняется и является главным условием для развития хронически протекающих стрептококковых заболеваний.

При экзогенном заражении стрептококки проникают в организм человека извне (от больных людей, животных, инфицированных продуктов и предметов), через нарушенные кожные покровы и слизистые оболочки, а также вместе с пищей попадают в кишечник. Основной путь заражения стрептококками — воздушно-капельный. При эндотелии инфекции стрептококки — обитатели человеческого тела — при ослаблении естественной сопротивляемости организма из условно патогенных превращаются в патогенных микробов. Проникая в глубь тканей, они вызывают гнойные воспалительные процессы:

стрептодермии, абсцессы, флегмоны, лимфадениты, лимфангоиты, циститы, плевриты, холециститы, перитониты. К заболеваниям, вызываемым стрептококком, относятся острые инфекции верхних дыхательных путей (фарингиты, катары), рожа, ангина, острый нефрит.

При проникновении в кровяное русло стрептококки обуславливают тяжело протекающий септический процесс. Они чаще, чем другие микробы, являются возбудителями послеродового сепсиса.

Стрептококки вызывают вторичную инфекцию при дифтерии, оспе, коклюше, кори и других заболеваниях. При хронических тонзиллитах возбудителями считают зеленящий стрептококк и аденовирусы.

Бета-гемолитические стрептококки группы А являются возбудителями острого ревматизма, который развивается, как правило, после перенесения тонзиллитов, фарингитов, ангины, катаров. В патогенезе острого ревматизма большое значение имеет аллергическая реакция организма на повторное поступление экзо- и эндотоксинов стрептококков, аутоантигенов, комплексов соединений токсинов стрептококков с компонентами белков тканей и крови больных людьми. Взаимодействие антигенов и антител приводит к повреждению межочечного вещества соединительной ткани, освобождению гистамина и развитию воспалительной реакции.

В военное время при попадании в раневую поверхность стрептококки становятся причиной нагноения ран, развития абсцессов, флегмон, травматического сепсиса.

**Иммунитет.** Постинфекционный иммунитет при стрептококковых заболеваниях отличается малой напряженностью и непродолжительностью. В результате сенсибилизации организма развиваются рецидивы рожи, частое у невоспаленных лиц воспаление миндалин (ангины), дерматиты, периоститы, остеомиелиты. Это объясняется, с одной стороны, слабой иммуногенной способностью стрептококков вследствие общности их антигенов с антигенами органов макроорганизма и высоким содержанием в них аллергенов, а с другой — наличием большого количества типов, против которых не вырабатывается перекрестного иммунитета.

По своему характеру иммунитет при стрептококковых заболеваниях является антиинфекционным. Он связан с антитоксическим и антибактериальным факторами. Анатоксины нейтрализуют стрептококковый токсин и способствуют совместно с опсонинами повышению фагоцитоза.

**Лабораторная диагностика.** Для исследования используют содержимое гнойных очагов, раневой поверхности, воспалительные экссудаты, налет с миндалин, кровь, мочу, пищевые продукты. Так же как и при стафилококковых заболеваниях, производят микроскопическое исследование из гноя; посев исследуемого материала на чашки с кровяным агаром (при подозрении на сепсис кровь сеют в сахарный бульон), выделение чистой культуры и ее идентификацию; определение вирулентности путем внутрикожной инъекции кроликам 200—400 млн. микробных тел и установление токсигенности внутрикожным введением кролику фильтрата бульонной культуры.

Кроме того, определяют группу и тип выделенного стрептококка с помощью флюоресцирующих антител, устойчивость его к применяемым лекарственным препаратам. При эндокардитах засевают кровь в несколько флаконов с сахарным бульоном (20—50 мл), а кровь берут в период повышения у больного температуры; у больных хроническим сепсисом исследуют центрифугат мочи и производят посев для выделения чистой культуры. Определяют нарастание антител к стрептолизину O.

**Лечение.** Обычно применяют пенициллин; при наличии пенициллиноустойчивых форм назначают стрептомицин, тетрациклин, эритромицин. При хронических процессах рекомендуется вакцинаотерапия (аутовакцины и поливакцины) и фagetерапия.

В ряде стран для лечения заболеваний, вызванных  $\beta$ -гемолитическими стрептококками групп А, С, D, H и  $\alpha$ -стрептококками (эндокардиты), наряду с антибиотиками применяют стрептококковые сыворотки, содержащие M-антитела.

**Профилактика.** Предупреждение стрептококковых заболеваний обеспечивается проведением общих санитарно-гигиенических мероприятий на предприятиях, в детских учреждениях,

родильных домах, хирургических отделениях, в производстве пищевых продуктов, на сельскохозяйственных работах и в обычной домашней обстановке.

В целях профилактики нагноительных процессов применяется пенициллин в предоперационном периоде, во время операции и после нее. В эпидемиологических очагах стрептококковой инфекции проводят массовую профилактику путем внутримышечного введения пенициллина по 1,2 млн. ЕД (детям по 600 000 ЕД).

Вследствие общности антигенных структур стрептококков и макроорганизма, слабой иммуногенной способности стрептококков и обилия среди них типов, не обладающих свойством вызывать перекрестный иммунитет, специфическая профилактика стрептококковых заболеваний не разработана. Изучаются вакцины, приготовленные из М-белковых фракций стрептококков.

#### Роль стрептококка в этиологии скарлатины

Скарлатина относится к давно известным и широко распространенным заболеваниям, хотя этиология этой болезни до настоящего времени не установлена. Были предложены 4 различные теории: стрептококковая, аллергическая, вирусная и комбинированная (вирусно-стрептококковая). Наибольшее внимание ученых и практических врачей привлекла стрептококковая теория (Г. Н. Габричевский, И. Г. Савченко, Г. Ф. Дик, Г. Х. Дик и др.).

В защиту стрептококковой этиологии скарлатины имеются следующие аргументы: 1) в зеве людей, больных скарлатиной, в 100% случаев обнаруживают гемолитических стрептококков, агглютинирующихся сыворотками выздоравливающих; 2) скарлатинозный токсин при подкожном введении восприимчивым людям (волонтерам) и в ряде случаев у прививаемых вызывает характерную сыпь на коже, рвоту, лихорадку, ангину и другие симптомы скарлатины; 3) при внутрикожном введении токсина восприимчивым детям у них появляется местная реакция (реакция Дика); у переболевших и иммунных к скарлатине детей токсин не вызывает никаких изменений; 4) если

большому в участок кожи, покрытой сыпью, ввести внутрикожно 0,1 мл сыворотки выздоравливающих или антитоксической антистрептококковой сыворотки, то на этом месте происходит побледнение («погашение») сыпи; 5) скарлатинозный токсин при гипериммунизации им животных вызывает выработку антитоксинов и вступает с ними в реакцию нейтрализации; 6) применение с лечебной целью антитоксических сывороток и с профилактической — комбинированной вакцины, состоящей из токсина и микробных тел гемолитического стрептококка, сопровождается снижением заболеваемости, тяжести болезни и летальности.

В настоящее время многие исследователи придерживаются стрептококковой теории в этиологии скарлатины. В подтверждение этой теории скарлатины в послевоенный период был проведен ряд фундаментальных работ.

Возражения против стрептококковой теории сводятся к следующим положениям: 1) воспроизведение скарлатины у людей заражением скарлатинозными стрептококками или токсинами не всегда дает четкую клиническую картину (отсутствует шелушение, редко бывает ангина, иногда развиваются флегмона, сепсис, рожа); 2) антитоксическая сыворотка малоэффективна при тяжелых гипертонических формах, в то время как сыворотка выздоравливающих более эффективна; 3) кожная токсическая проба (реакция Дика) иногда бывает отрицательной у восприимчивых детей и положительной у иммунных; 4) постинфекционный иммунитет при скарлатине очень прочный и длительный, в то время как все стрептококковые заболевания характеризуются нестойким, кратковременным иммунитетом и очень часто сопровождаются приобретением повышенной чувствительности к стрептококкам.

В морфологическом, культуральном, ферментативном и в других отношениях «скарлатинозные» стрептококки ничем не отличаются от гемолитических стрептококков группы А по классификации Р. Лэнсфильд. Серологическими исследованиями установлено, что у больных скарлатиной чаще всего выделялись I и IV типы стрептококка Гриффитса.

**Патогенез и заболевание у человека.** Заражение людей происходит воздушно-капельным путем. Источником инфекции являются больные, а также реконвалесценты и носители возбудителя скарлатины. Болеют скарлатиной обычно дети в возрасте от 1 года до 8 лет.

В патогенезе скарлатины наряду с действительным экзотоксином «скарлатинозных» стрептококков определенную роль играют и вещества самих бактерий. Состояние аллергии при скарлатине выявляется путем постановки феномена Аристовского — Фанкони. При внутривенном введении убитых стрептококков лицам, выздоравливающим от скарлатины, образуется покраснение, припухлость и болезненность.

В некоторых случаях возбудитель проникает в организм через поврежденную кожу и слизистые оболочки полых органов. Такую скарлатину называют экстрабуккальной, или экстрафарингеальной (раневая, ожоговая, хирургическая, послеродовая). Кроме того, возбудитель скарлатины может передаваться через предметы (посуда, игрушки, книги и др.), а также через пищевые продукты (молоко), инфицированные больными или носителями.

Большое значение в эпидемиологии скарлатины имеют больные с атипичными недиагностированными формами. Первый период при скарлатине характеризуется преимущественно интоксикацией, второй период — развитием септических и аллергических процессов.

**Иммунитет.** Перенесение скарлатины сопровождается выработкой сравнительно прочного иммунитета. Повторные заболевания скарлатиной бывают чрезвычайно редко.

За последние годы повторность заболеваний скарлатиной увеличилась в связи с широким применением антибиотиков, снижающих иммуногенную функцию возбудителя и его токсина.

В качестве доказательства антитоксического иммунитета при скарлатине приводятся данные о существовании связи между положительной реакцией Дика и восприимчивостью к скарлатине. **Лабораторная диагностика.** Распознают скарлатину главным образом по клинической картине и эпидемиологическим данным. Только в некоторых

случаях используют метод лабораторной диагностики по обнаружению гемолитических стрептококков и их типированию.

Практического значения этот метод не имеет, так как гемолитические стрептококки довольно часто обнаруживаются при различных заболеваниях у больных и нередко у здоровых лиц.

В качестве вспомогательных диагностических методов воспроизводят феномен погашения сыпи (см. стр. 186). У больных скарлатиной на месте введения сыворотки через 12—20 часов сыпь исчезает и кожа становится бледной.

Некоторые клиницисты ставят реакцию Дика с термолабильной фракцией токсина. Если при повторном введении токсина положительная реакция Дика переходит в отрицательную, то это в известной степени подтверждает диагноз скарлатины.

Диагностика скарлатины возможна и по обнаружению в моче преципитинов (реакция уринопреципитации). В свежую профильтрованную мочу больных в первые дни болезни подслаивают типоспецифические стрептококковые сыворотки или сыворотку скарлатинозных реконвалесцентов.

Появление на грани двух жидкостей серовато-белого кольца свидетельствует о положительной реакции, специфичность которой относительная.

**Лечение.** Больным скарлатиной назначают пенициллин и его производные, левомицетин, сульфаниламиды (норсульфазол и др.), гамма-глобулин человеческой крови.

В связи с широким применением антибиотиков значительно снизилась заболеваемость скарлатиной, тяжесть болезни и летальность. Смертность от скарлатины в СССР по сравнению с 1913 г. уменьшилась более чем в 1300 раз. Это также в известной степени подтверждает определенную роль в этиологии и патогенезе скарлатины гемолитических стрептококков, как известно, весьма чувствительных к пенициллину и другим антибиотикам.

Профилактика заключается в осуществлении ранней диагностики, изоляции больных и госпитализации по эпидемиологическим и клиническим показаниям, тщательной гигиенической уборке помещений и проветривании, соблюдении режима в больницах, разобщении де-



тей, находившихся в детских учреждениях, где имелись случаи скарлатины. Ослабленным детям, контактировавшим с больными, вводят 1,5—3 мл гамма-глобулина человеческой сыворотки.

Вследствие отсутствия точных данных в отношении этиологии скарлатины специфическую профилактику с широким охватом детей за последние 35 лет не проводят.

### ПНЕВМОКОККИ

Пневмококк (*Diplococcus pneumoniae*) был описан Р. Кохом (1871), Э. Клебсом (1875), Л. Пастером, Ш. Шамберланом и Э. Ру (1881), выделен в чистой культуре из мокроты больного К. Френкелем (1885) и А. Вейксельбаумом (1886). Н. Ф. Гамалея (1888) отнес его к ланцетовидному стрептококку. Пневмококки принадлежат к семейству *Lactobacillaceae*.

**Морфология.** Пневмококки представляют собой ланцетовидные или несколько удлинённые кокки, достигающие в диаметре 0,5—1,25 мк; располагаются попарно (рис. 80), образуют короткие цепочки. В организме человека и животных имеют капсулу (см. рис. 117, 9), грамположительны, неподвижны, не образуют спор.

**Культивирование.** Пневмококки — аэробы или факультативные аэробы, оптимальная температура роста 37°, крайние пределы 28—42°. На обычных средах культивируются с трудом, хорошо развиваются на сывороточном или висцитическом агаре с рН 7,2—7,6 в виде мелких колоний диаметром 1 мм; через 2 суток колонии увеличиваются, имеют вдавленный центр и приподнятые края. На кровяном агаре образуют мелкие, округлые, сочные колонии с зелёным окрашиванием среды. На сахарном бульоне образуют муть и осадок. Хорошо растут на бульоне с добавлением 0,2% глюкозы. На искусственных средах обычно капсулы не образуют, но добавление животного белка к жидкой среде способствует образованию капсулы.

Под влиянием факторов внешней среды пневмококки диссоциируют из М-форм в S- и R-формы. Малые концентрации оптохина вызывают у пневмококков появление стрептококкоподобных форм.

**Ферментативные свойства.** Пневмококк не разжижает желатин, не образует индола, не восстанавливает нитратов в нитриты, свертывает молоко, ферментирует глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, инулин, рафинозу и салицил. Вирулентные пневмококки растворяются в желчи и желчнокислых



Рис. 80. Пневмококки из мокроты (1); колонии на сывороточном агаре (2).

солях. Ферментация инулина и растворение пневмококков в желчи и желчнокислых солях являются важными признаками при дифференциации их со стрептококками.

**Токсикообразование.** Пневмококки содержат эндотоксин, в слабой степени продуцируют токсин, характеризующийся гемотоксическими, фибринолитическими свойствами и способностью разрушать лейкоциты.

**Вирулентность пневмококков** связана с капсулой, вещества которой снижают фагоцитоз и бактерицидные свойства крови. В капсулах вирулентных пневмококков содержатся специфические компоненты, которые, не обладая самостоятельной токсичностью, при добавлении к неvirulentным пневмококкам сообщают им высокую устойчивость к фагоцитозу.

**Антигенная структура и классификация.** В капсуле пневмококков содержится полисахариды, с которыми связана типовая специфичность и вирулентность. В наружной части цитоплазмы расположен типоспецифический протеин.

Протеиновые антигены являются общими для всех типов, они не обуслав-

ливают специфичности и вирулентности.

В серологических реакциях пневмококки характеризуются многообразием: имеются 80 типов, агглютинируемых только соответствующими типовыми сыворотками; I, II и III типы являются вирулентными для человека, остальные слабовирулентны.

Пневмококки сравнительно легко изменяют свои антигенные свойства. Если пневмококк II типа культивировать в питательной среде, содержащей вещества III типа, то пневмококк II типа приобретает свойства пневмококка III типа, возникает трансформация (см. стр. 97), которая происходит в естественных условиях.

**Резистентность.** В высушенной мокроте пневмококки сохраняются в течение 2 месяцев, на искусственных средах — 4—7 суток. При воздействии температуры 50—60° они погибают в течение 10 минут, в 3% феноле — через 1—5 минут, чувствительны к оптохину *in vitro* в разведении до 1 : 2 000 000, к желчи и желчнокислым солям.

**Патогенность для животных.** Из сельскохозяйственных животных заболевают пневмонией молодята: телята, поросята, ягнята, в выварах — морские свинки. Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы к пневмококкам белые мыши и кролики, у которых при заражении развиваются септицемия, фибринозный экссудат на месте введения культуры пневмококка, увеличение культуры селезенки. Путем интра-трахеального заражения у обезьян можно воспроизвести пневмонию.

**Патогенез и заболевания у человека.** Для I, II и III типов пневмококка характерным является экзогенный путь заражения, для всех остальных типов — эндогенный. Заболевания чаще всего возникают вследствие понижения сопротивляемости организма (охлаждение, бронхиты, грипп, переутомление и другие неблагоприятные моменты).

Пневмококки первых трех типов у человека вызывают крупозную пневмонию, характеризующуюся стадиями прилипания и выпотевания се в просвет альвеол; стадия красного опеченения, когда выпотевший в альвеолы экссудат свертывается; стадия серого опеченения, сопровождающаяся распадом эри-

троцитов и лейкоцитарной инфильтрацией; стадия разрешения — рассасывание экссудата.

Пневмококки могут вызвать и другие патологические процессы: септицемию, менингит, поражение суставов, язвенный эндокардит, отит, перитонит, ринит, гайморит, ползучую язву роговицы, ангины, острые катары верхних дыхательных путей.

Следует помнить, что пневмококки вызывают пневмонию не более 3% всех случаев; пневмонии могут быть обусловлены стафилококками, стрептококками, бактериями инфлюэнцы, микоплазмами (*Mycoplasma pneumoniae*), вирусом гриппа и другими микроорганизмами.

**Иммунитет.** Перенесение пневмонии и других пневмококковых заболеваний не оставляет прочного и длительного иммунитета. Пневмококки нередко сенсибилизируют организм больного человека к повторным заболеваниям. Относительно слабая напряженность постинфекционного иммунитета объясняется наряду с низкой иммуногенной способностью пневмококков наличием среди них большого количества типов, не обладающих способностью вызывать перекрестный иммунитет, а также общностью антигенов с веществами эритроцитов людей, определяющими группу крови.

Невосприимчивость к пневмококковым заболеваниям зависит от полноценности общефизиологических защитных функций организма. В период заболевания увеличивается фагоцитарная реакция, которая в свою очередь находится в зависимости от наличия антител, в частности опсоинов и антител против капсульных веществ — носителей вирулентности. Охлаждение, переутомление, недоедание повышают чувствительность и к непатогенным пневмококкам, которые являются обычными обитателями при нормальном состоянии и становятся патогенными при ослаблении естественных защитных сил человеческого организма.

**Лабораторная диагностика.** Материалом для исследования служат мокрота, экссудаты, гной, кровь, спинномозговая жидкость, органы трупа. Диагностика складывается из ряда последовательных этапов:

1) микроскопия мокроты с целью обнаружения капсульных грамположительных пневмококков;

2) выделение чистой культуры путем посева мокроты, гноя на кровяной сывороточный или асцитический агар, — на сывороточный или сахарный бульон и идентификация ее по биохимическим, серологическим и биологическим признакам. Одновременно исследуемый материал вводят подкожно или интрабрюшинно белым мышам (для выделения чистой культуры);

3) определение типа пневмококков с помощью реакции агглютинации. Для получения быстрого ответа применяют ускоренные методы: а) феномен Нейфельда («набухание капсул»); б) метод Себина (микроагглютинация с типовыми сыворотками экссудата брюшной полости белых мышей, зараженных исследуемым материалом);

4) определение чувствительности выделенной культуры к антибиотикам.

**Лечение.** Больным пневмонией назначают антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, окситетрациклин, хлормицетин) и сульфаниламидные препараты (стрептоцид, ворсульфазол, метилсульфазин, сульфадимезин). При наличии резистентных к пенициллину пневмококков применяют новые препараты пенициллина. У новорожденных и детей раннего возраста пневмонии протекают тяжело и требуют тщательного патогенетического лечения: кислородная терапия, внутривенные вливания глюкозы, переливание плазмы, введение гамма-глобулина и др.

**Профилактика.** При пневмококковых заболеваниях определенное значение имеют устранение резких охлаждений, повышение резистентности организма путем физического воспитания, тренировки и закаливания, соблюдение нормального санитарно-гигиенического режима в труде и быту.

Специфическую профилактику пневмококковых заболеваний не проводят, так как имеется очень много серотипов пневмококков, между которыми нет перекрестного иммунитета.

### МЕНИНГОКОККИ

Менингококк (*Neisseria meningitidis*) был выделен из спинномозговой жидкости больных менингитом и подвергнут

подробному изучению в 1887 г. А. Вейселяbaumом. Менингококк относят к роду *Neisseria*, семейству, *Neisseriaceae*.

**Морфология.** Менингококк — парный кокк 0,6—1 мк в диаметре, бобовидной формы, напоминает кофейные зерна, грамтрицателен; кокки соединены между собой в отличие от пневмококков по длинной оси вогнутыми сторонами; наружные стороны кокка выпуклые,

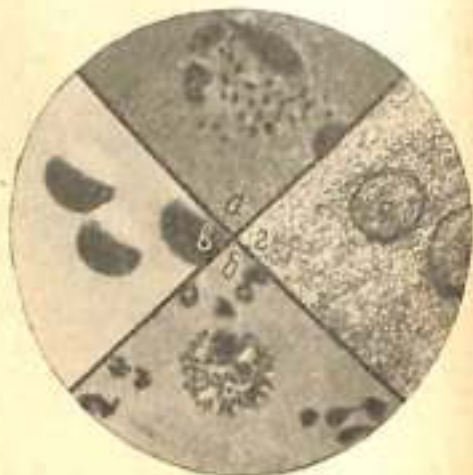


Рис. 81. Менингококки (а), гонококки (б), колонии менингококков (в) и колонии гонококков на сывороточном агаре (д).

он не образует спор и капсул, не имеет жгутиков, в чистых культурах располагается тетрадами (по четыре), в гнойном содержимом находится чаще внутри (рис. 81, а) и реже вне лейкоцитов.

В мазках из культуры встречаются мелкие и очень крупные кокки, располагающиеся одиночно, попарно и по четыре. Менингококки могут изменять не только свою форму, но отношение к окраске по Граму; в мазках среди грамотрицательных диплококков появляются и грамположительные клетки.

**Культивирование.** Менингококк — аэроб, не растет на обычных средах, хорошо культивируется при pH 7,2—7,4 на средах с добавлением сыворотки, асцитической жидкости, оптимальная температура роста 36—37°, при температуре 22° не развивается. На плотных средах он образует нежные прозрачные колонии (рис. 81, в) размером 2—3 мм, на сывороточном бульоне — муть и осадок на дне, через 3—4 дня на поверхности среды появляется пленка.

Менингококки могут адаптироваться к простым средам путем постепенного перехода от оптимальных концентраций белка в питательной среде к минимальным.

**Ферментативные свойства.** Менингококки не разжижают желатин, не изменяют молока, ферментируют глюкозу и мальтозу с образованием кислоты.

**Токсикообразование.** Менингококк продуцирует токсические вещества, обладающие свойствами экзо- и эндотоксинов; при разрушении бактериальных тел освобождается сильный эндотоксин. Менингококки легко подвергаются аутолизу, который сопровождается накоплением токсина в среде. Менингококковый токсин можно получить путем обработки бактериальных тел дистиллированной водой, децинормальным раствором соды, аутолизом при подогревании, ультрафиолетовыми лучами.

**Антигенная структура и классификация.** В менингококках были обнаружены три фракции: углеводная, являющаяся общей для всех менингококков, протениновая, обнаруженная у гонококков и пневмококков III типа, и полисахаридная, с которой связана специфичность менингококков. Среди менингококков, согласно Международной классификации, различают 4 группы: А, В, С, D. За последнее время количество типов возросло до 7, из которых только первые два типа являются доминирующими.

**Резистентность.** Менингококк — малоустойчивый микроб. Он погибает от высыхания через несколько часов, от нагревания при температуре 60° — через 10 минут, при температуре 80° — через 2 минуты, от действия 1% фенола через 1 минуту. Менингококк весьма чувствителен к низким температурам, поэтому доставлять материал следует в условиях, обеспечивающих защиту менингококка от охлаждения.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях животные невосприимчивы к менингококку. При субдуральном введении менингококка можно воспроизвести заболевания у обезьян и кроликов; интраплевральное и интрабрюшинное заражение у морских свинок и мышей приводит к смертельной интоксикации. Только при введе-

нии больших доз у экспериментальных животных развивается септицемия.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источником болезни являются больные и носители, инфекция распространяется воздушно-капельным путем. Местом первичной локализации возбудителя является носоглотка, откуда микроб проникает в лимфатические сосуды и кровь, развивается состояние бактериемии; затем менингококки в результате метастазов внедряются в мозговые оболочки. Менингококки вызывают гнойное воспаление оболочек головного и спинного мозга.

Заболевание обычно начинается остро: появляются высокая температура, рвота, ригидность мышц затылка, отмечаются сильные головные боли, повышенная кожная чувствительность. В дальнейшем в связи с нарастанием внутричерепного давления развиваются парезы черепномозговых нервов. Зрачки у больных расширены, отмечаются нарушение аккомодации и другие явления. Спинномозговая жидкость мутная, содержит большое количество лейкоцитов, при пункции вследствие высокого давления вытекает струей.

В ряде случаев развивается менингококковый сепсис, при котором менингококки обнаруживают в крови, суставах, легких. Заболевают главным образом дети в возрасте от 1 года до 5 лет. Летальность до применения антибиотиков и сульфаниламидов была очень высокая (30—60%).

Менингит может быть вызван также другими патогенными микробами (стрептококки, пневмококки, стафилококки, бактерии инфлюэнцы, микобактерии туберкулеза, некоторые вирусы). Удельный вес менингококка снизился до 0,1% всех случаев менингита.

**Иммунитет.** Естественный иммунитет у людей весьма выражен, приобретенный возникает в результате не только перенесения болезни, но и естественной иммунизации в процессе носительства менингококков.

Постинфекционный иммунитет сопровождается выработкой агглютининов, преципитинов, опсопинов и комплемент-связывающих антител.

Повторные заболевания встречаются редко.

**Лабораторная диагностика.** Объектами для исследования могут быть спин-

номозговая жидкость, отделяемое носоглотки, кровь, органы трупов.

Проводят следующие исследования: 1) микроскопию осадка из спинномозговой жидкости; 2) посев осадка спинномозговой жидкости, крови или отделяемого носоглотки в асцитический бульон, на кровяной и асцитический агар, изучение выделенных культур по ферментативным и серологическим признакам, а также дифференциацию менингококков от катарального микробактерии (*Neisseria catharrhalis*) и сапрофитов глотки. Менингококк ферментирует глюкозу и мальтозу, *Neisseria catharrhalis* не ферментирует углеводов, *Neisseria sicca* расщепляет глюкозу, левулезу, мальтозу; 3) постановку реакции преципитации со спинномозговой жидкостью.

**Лечение.** Назначают антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, окситетрациклин и др.) и сульфаниламидные препараты (стрептоцид, метилсульфазин).

**Профилактика** обеспечивается проведением общих санитарно-противоэпидемических мероприятий (ранняя диагностика, госпитализация больных, санация носителей, карантин в детских учреждениях), соблюдением санитарно-гигиенического режима на предприятиях, в учреждениях, общественных и жилых помещениях, а также уменьшением скученности людей. Вакцинацию не проводят.

В послевоенный период в связи с широким использованием сульфаниламидов и антибиотиков произошло снижение заболеваемости эпидемическим менингитом до спорадических случаев и уменьшение летальности. Только в странах Африки в результате тяжелых условий жизни все еще высок уровень заболеваемости, который характеризуется эпидемическими подъемами, а летальность достигает примерно 20%.

### ГОНОКОККИ

Возбудитель гонорей и бленнорей (*Neisseria gonorrhoeae*) обнаружен в 1879 г. А. Нейссером в гнойном отделяемом, выделен в чистой культуре и подробно изучен Э. Буммом в 1885 г. Гонококки входят в род *Neisseria*, семейство *Neisseriaceae*.

**Морфология.** Гонококк морфологически сходен с менингококком. Это парный, бобовидный кокк, грамтрицатель-

ный, располагается внутриклеточно (рис. 81, б) и внеклеточно, не образует спор, не имеет жгутиков, диаметр его 0,6—1 мк. В электронном микроскопе вокруг гонококков видна клеточная стенка толщиной 0,35—4 мк.

Гонококки характеризуются полиморфизмом. Они сравнительно быстро изменяются под влиянием лекарственных веществ, утрачивают свою типичную форму, становятся крупными, иногда грамположительными и располагаются вне клеток.

При хроническом течении болезни происходит аутолиз гонококков с образованием измененных форм (форма Аша). Обычно формируются неодинаковые по величине и форме клетки гонококков. Склонность гонококков к морфологической изменчивости следует учитывать в лабораторной диагностике.

**Культивирование.** Гонококк — аэроб, не растет на обычных средах, хорошо культивируется в средах, содержащих белок человека (кровь, сыворотка, асцитическая жидкость); рН среды в пределах 7,2—7,6, оптимальная температура роста 37°, не развивается при температуре 25 и 42°; нуждается в достаточном количестве влаги. Лучшими средами являются асцитический агар и асцитический бульон, желточная среда. На плотных средах колонии гонококков прозрачные, круглые (рис. 81, в) размером 1—3 мм в диаметре. В асцитическом бульоне гонококк растет с образованием пленки, которая через несколько дней оседает на дно.

**Ферментативные свойства.** В биохимическом отношении малоактивен, не обладает протеолитической активностью, ферментирует только глюкозу с образованием кислоты.

**Токсинообразование.** Гонококк растворимого токсина (экзотоксина) не продуцирует; в результате разрушения бактериальных тел образуется эндотоксин, который является ядовитым и для экспериментальных животных.

**Антигенная структура и классификация.** Антигенная структура гонококков связана с протеиновыми и полисахаридными фракциями. Гонококки содержат 4 группоспецифических (А, В<sub>1-4</sub>, С, D) и 3 типоспецифических (Е, F, G) антигена. Антигены В<sub>1-4</sub> и D являются общими для гонококков и менингококков.

**Резистентность.** Гонококки очень чувствительны к охлаждению. Они не переносят высыхания, хотя в толстом слое гноя и на влажных предметах сохраняются во внешней среде до 1 суток. При температуре 56° отмирают в течение 5 минут, от действия азотнокислого серебра 1 : 1000, 1% фенола — в течение нескольких минут.

**Патогенность для животных.** Гонококк для животных непатоген; внутрибрюшинное введение культуры белым мышам вызывает у них смертельную интоксикацию, но не воспроизводит типичную гонорею.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источником болезни является больной гонореей человек. Болезнь передается половым путем, иногда через предметы обихода (пеленки, губки, полотенца и др.). Пути проникновения возбудителя — слизистые оболочки уретры, тела — слизистые оболочки уретры, а у женщин — уретры и шейки матки. Гонорея сопровождается острым гнойным воспалением уретры, шейки матки и желез нижнего отдела половых органов. Однако нередко в процесс вовлекаются и лежащие выше мочеполовые органы. У женщин возникает воспалительное матки, труб, яичников, у девочек развиваются вульвовагиниты, у мужчин — воспаление семенных пузырьков, предстательной железы, причем заболевание может принять хроническое течение. Из шейки матки гонококки могут проникнуть в прямую кишку. Неправильное лечение приводит к поражению суставов, эндокарда, септицемии. Гонококк вызывает гонорейный конъюнктивит, бленнорею у взрослых и новорожденных. Уретриты, сходные с гонорейными, могут вызываться стафилококками, кишечной палочкой и другими микроорганизмами.

**Иммунитет.** Перенесение болезни не оставляет невосприимчивости, врожденный иммунитет отсутствует. В сыровотках больных можно обнаружить антитела (агглютинины, преципитины, опсонины и комплементсвязывающие тела), но они не обеспечивают защиты организма от повторного заражения и заболевания. Фагоцитоз при гонорее является незавершенным.

В практике лечения увеличивают реактивность микроорганизма, что достигается путем искусственного повышения температуры.

13 Микробиология

**Лабораторная диагностика.** Для микроскопического исследования берут отделяемое уретры, влагалища, вульвы, шейки матки, простаты, слизистой оболочки прямой кишки, конъюнктивы, а также осадок и нити мочи, сперму. Мазки окрашивают по Граму (рис. 82, 4) и метиленовым синим по Лефферу (см. рис. 117, 7).

Микроскопия мазков довольно часто не позволяет поставить диагноз, так как в исследуемом материале могут находиться другие грамтрицательные бактерии, сходные с гонококками. Наиболее специфическими считаются методы иммунофлюоресценции (прямой и косвенный). При прямом методе неизвестные микроорганизмы обрабатываются флюоресцирующими антителами против гонококков, при косвенном методе используют известные микроорганизмы (гонококки) и обрабатывают их сыворотками больного; соединение антитела с антигеном становится видимым при добавлении флюоресцирующей антисыворотки.

Если микроскопическое исследование не позволяет поставить диагноз, прибегают к выделению культуры. Для этого производят посев исследуемого материала (гноя, отделяемое конъюнктивы, осадок мочи и т. д.). При хронической и осложненной формах гонорей ставят реакцию связывания комплемента Борде—Жангу, аллергическую пробу.

**Лечение.** Больным гонореей назначают антибиотики (препараты пенициллина, хлортетрациклин, полимиксин) и сульфаниламиды (стрептоцид, порсульфазол, сульфацил). При осложнениях вводят поливакцину и аутовакцину, а также проводят пиротерапию (введение пирогена или чужеродных протеинов).

При неправильном лечении гонококки приобретают устойчивость к лекарственным препаратам, что может привести к осложнениям и хроническому течению болезни.

**Профилактика** состоит в систематической борьбе за создание нормальных условий жизни, благоустройства быта, семьи, в санитарном просвещении и повышении общего культурно-гигиенического уровня населения. Большое значение в борьбе с гонореей имеет раннее выявление источников заражения и контактов и эффективное лечение больных.

Предупреждение бленнорей проводят введением 1—2 капель 2% раствора азотнокислого серебра в конъюнктивальный мешок всем новорожденным. Этот метод не предупреждает бленнорей с включениями, вызываемой *Chlamydia oculogenitalis* (стр. 293, см. рис. 147, 9). В ряде случаев (у недоношенных детей) азотнокислое серебро не дает положительного результата. Хороший эффект получают от применения 3% масляного раствора пенициллина — по 2 капли в конъюнктивальный мешок. Гонококки погибают в течение 15—30 минут.

Несмотря на применение эффективных антибиотиков, заболеваемость гонореей в капиталистических странах мира имеет тенденцию к росту (Африка, Америка, Юго-Восточная Азия, Европа и др.). Во всех странах мира насчитывается 65 млн. больных гонореей. Увеличилось и число осложнений: гонококковая офтальмия новорожденных (бленнорей), вульвовагиниты у детей, воспаление тазовых органов (сальпингиты) и бесплодие у женщин.

Причиной роста заболеваемости гонореей являются социальные факторы (проституция, гомосексуализм и др.), неполная регистрация больных, непол-

ноценное лечение, формирование резистентности у гонококков к применяемым препаратам.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует включить гонококковую инфекцию в список инфекционных заболеваний с обязательной регистрацией, глубоко изучить причину эпидемичности гонококковых заболеваний в некоторых странах Африки, усилить меры по профилактике бленнорей, разработать единые критерии клинической и лабораторной диагностики гонококковой инфекции, методы определения чувствительности циркулирующих штаммов гонококков к различным препаратам.

К условно патогенным микробам, обладающим способностью вызывать патогенные процессы, относят: 1) тетракокк, который в ассоциации с другими бактериями является причиной абсцессов зубов, легких, пневмоний и септицемий; 2) бактерия синезеленого гноя обуславливает в ряде случаев циститы, пиелиты, энтериты; 3) некоторые патогенные разновидности палочки протей считаются возбудителями циститов, пиелитов, пищевых отравлений у взрослых и поносов у детей.

## ВОЗБУДИТЕЛИ ЧУМЫ, ТУЛЯРЕМИИ И БРУЦЕЛЛЕЗА

### ПАСТЕРЕЛЛА ЧУМЫ

В 1894 г. в Гонконге А. Иерсен и одновременно с ним С. Китазато установили этиологию чумы — *Pasteurella pestis*. Название «пастерелла» было дано в честь Л. Пастера, открывшего возбудителя холеры кур в 1879 г. К этому роду относят возбудителей холеры кур, геморрагической септицемии крупного рогатого скота, пастереллеза буйволов, телят, овец, коз, свиней, грызунов. Пастереллы широко распространены в природе; их обнаруживают не только в организме больных животных, но и у здоровых бактерионосителей.

**Морфология.** Чумная бактерия в мазках из тканей овоидной (яйцевидной) формы; длина ее от 1 до 2 мк, толщина — от 0,3 до 0,7 мк (рис. 83). Она неподвижна, не образует спор, в куль-

турах на плотных средах имеет удлиненные формы.

В препаратах из органов и культур пастерелла чумы окружена нежной капсулой. Окрашивается она всеми обычными анилиновыми красителями биоплярно, более интенсивно по полюсам, грамтрицательна.

Чумная бактерия характеризуется выраженной индивидуальной изменчивостью (полиморфизмом). В мазках из органов и в молодых культурах она имеет форму овоида, в культурах на плотных средах становится удлиненной, иногда нитевидной. При добавлении к агару поваренной соли образует различные причудливые формы (шаровидные, колбовидные, нитевидные, зернистые), которые обычно называют инволюционными. У чумной бактерии выявлено наличие фильтрующихся форм.

**Культивирование.** Пастерелла чумы

аэроб; она может расти и в анаэробных условиях. Культивируется в обычных средах с pH 6,9—7,0. Температурный оптимум роста 25—30°. Развивается и при температуре 0—45° и pH 5,8—8,0.

На косом агаре культура растет в виде вязкой прозрачной слизистой массы. На пластинчатом агаре она образует колонии с мутно-белым центром, окруженным фестончатой каймой (см. рис. 83), напоминающие кружево или «смятые кружевные платочки».

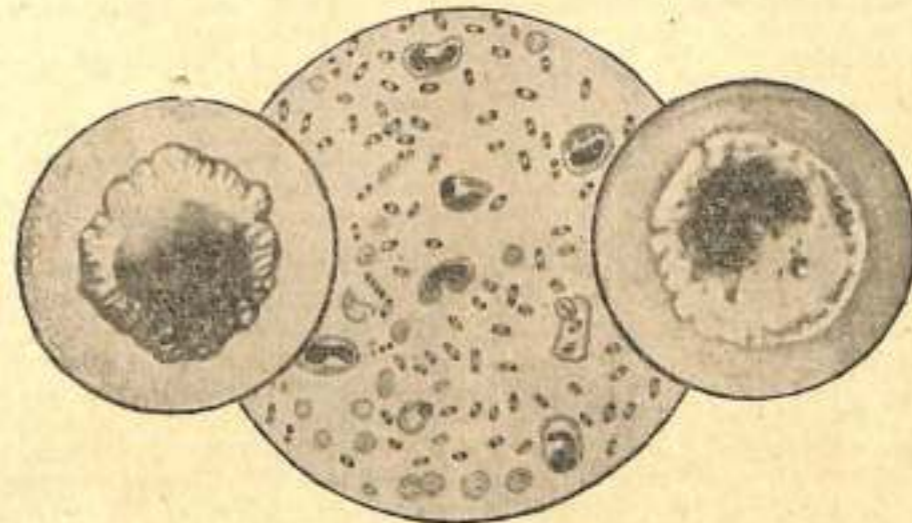


Рис. 83. Пастереллы чумы из бубона больного человека и колонии на мясопептонном агаре.

В бульоне образует поверхностную пленку со спускающимися вниз нитевидными образованиями наподобие стахтитов и хлопьевидный осадок.

В качестве стимуляторов роста применяют свежую гемолизированную кровь, а также экстракт из сарцин и живые сарцины («кормилки»). Это особенно важно в тех случаях, когда засеваемый материал содержит мало микробов.

Пастерелла чумы обладает внутривидовой изменчивостью. Она сравнительно легко диссоциирует от R-форм, с которыми связана ее вирулентность, к авирулентным S-формам. Этот переход происходит через O-формы. Под влиянием бактериофага образуются стойкие S-формы, близкие к пастерелле псевдотуберкулеза грызунов.

**Ферментативные свойства.** Возбудитель чумы не разжижает желатин,

не образует индола, восстанавливает нитраты в нитриты, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, левулезу, мальтозу, галактозу, ксилозу, маннит и арабинозу (не всегда); одни штаммы ферментируют глицерин, другие его не ферментируют.

Описаны случаи спонтанного превращения пастереллы чумы в пастереллы псевдотуберкулеза и обратный переход.

**Токсинообразование.** Пастерелла чумы чрезвычайно вирулентна для человека. Она образует очень сильный токсин,

которому присущи свойства экзо- и эндотоксинов, а также обладает способностью вызывать гемолиз эритроцитов и растворять фибрин. Континентальные штаммы (см. стр. 111) продуцируют ядовитое вещество — уреазу. Токсин получен в очищенном состоянии в виде активного препарата, содержащего азот, фосфор, серу и углеводы. Его токсичность чрезвычайно велика: на 1 мг азота токсина приходится 86 000 смертельных мышинных доз.

Вирулентность пастереллы чумы находится в тесной связи с рядом факторов: образованием токсина, капсулы, коричневого пигмента в культуре на геминном агаре, наличием W- и Vi-антигена, синтезом пуринов, пептидазы, фибринолизина, коагулазы, легидазы, каталазы, потребностью в ионах кальция, стронция, цинка, чувствитель-

## Дифференциально-диагностические признаки пастереллы чумы и псевдотуберкулеза грызунов

Пастерелла чумы	Пастерелла псевдотуберкулеза
Лизируется всеми типами чумного фага	Лизируется только некоторыми типами чумного фага
Обладает фибринолитическими свойствами Своею штаммы обычно не ферментируют рамнозу	Не обладает фибринолитическими свойствами Свежие штаммы обычно ферментируют рамнозу
Не ферментирует адонита	Ферментирует адонит с образованием кислоты
Вирулентна в R-форме, авирулентна в S-форме	В S-форме более вирулентна, в R-форме менее вирулентна
Весьма патогенна для морских свинок, менее патогенна для кроликов	Слабо патогенна для морских свинок, весьма патогенна для кроликов
Агглютинируется противочумной сывороткой до титра, не агглютинируется псевдотуберкулезной S-сывороткой	R-форма агглютинируется противочумной сывороткой, не редко до титра; S-форма слабо или совсем не агглютинируется противочумной сывороткой
Не растет на голодном (без пептона) 3% агаре	Дает слабый рост на голодном (без пептона) 3% агаре

ностью к глюкозе, выживанием и ростом в макрофагах.

**Антигенная структура.** Пастерелла чумы содержит 18 антигенов, из них хорошо изученными являются специфический капсульный антифагоцитарный термолабильный и неспецифический соматический термостабильный антиген. С капсульным веществом связана иммуногенная активность вакцины. Кроме капсульного и соматического, в теле вирулентных бактерий чумы содержится термостабильный соматический антиген, очень токсичный для мышей и крыс, под действием формалина переходит в анатоксин, гемолизин и другие токсические вещества. Методом преципитации в агаре у возбудителя чумы были обнаружены антигены, общие с кишечни-тифозными, дизентерийными бактериями и эритроцитами человека.

**Классификация.** Возбудитель чумы включен в порядок Eubacteriales, семейство Brucellaceae, род Pasteurella.

Пастерелла чумы имеет две разновидности. Одна из них ферментирует глицерин, продуцирует уреазу и выделяется в континентальных очагах чумы, резервуаром которой являются зимне-спящие грызуны (сурки, суслики), содержит особый антиген. Другая разновидность (океаническая) не ферментирует глицерина, не обладает уреазной активностью, не содержит антигена, присущего первой разновидности,

выделяется в крысиных очагах. Основными носителями этой разновидности пастереллы чумы являются грызуны из семейства мышеобразных. Существуют штаммы с промежуточными свойствами.

**Резистентность.** Возбудитель чумы хорошо переносит низкие температуры, при 0° не погибает в течение 6 месяцев, на одежде остается живым 5—6 месяцев, в стерильной почве и молоке — 90 суток, на зерне и в трупах — 40, в воде — 30, гное из бубонов — 20—30, мокроте — 10, овощах и фруктах — 6—11, хлебе — 4 суток. У пастереллы чумы выявлены штаммы, одновременно резистентные к 4 антибиотикам.

Пастереллы чумы очень чувствительны к высушиванию и высокой температуре; кипячение убивает их в течение минуты, нагревание до 60° — в течение часа. От действия 5% раствора фенола пастереллы погибают через 5—10 минут и 5% раствора лизола — через 2—10 минут.

**Патогенность для животных.** Восприимчивыми к чуме являются грызуны: черная крыса, мыши, суслики, гребенчуковые (тамарисковые), песчанки, сурки (тарбаганы). Число видов грызунов, спонтанно болеющих чумой, превышает 300.

Кроме того, 19 видов грызунов восприимчивы к чуме при экспериментальном заражении. В 1911 г. в астраханских степях погибли верблюды; люди,

употреблявшие в пищу сырое мясо верблюдов, заражались чумой.

В природных условиях к чуме восприимчивы свиньи, овцы и козы, ослы и мулы, собаки, кошки, обезьяны, некоторые хищники. Их эпидемиологическое значение не так велико.

Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы морские свинки, белые мыши, белые крысы, кролики. Чума у подопытных животных сопровождается сепсисом, некрозом на месте инъекции, увеличением лимфатических узлов, селезенки, образованием геморрагий на коже и слизистых оболочках (геморрагическая септицемия).

#### Патогенез и заболевание у человека.

Чума является зоонозной, трансмиссивной, особо опасной инфекцией с природной очаговостью; возбудителя, переносчики и животные (резервуары возбудителя) неограниченно долго существуют в природных условиях. Заражение чумой происходит главным образом через блох и мочу грызунов, фекалий блох. Блохи черных (*Xenopsylla cheopis*) и серых крыс (*Ceratophylus fasciatus*), сусликов (*Ceratophylus tesquorum*, *Neopsylla setosa*), сурков (*Oropsylla sylvaticus*) и других животных, насосавшись крови, содержащей возбудителя чумы, не могут заглатывать ее вследствие закупорки (блокирования) чумными бактериями входа в желудок (proventriculus), поэтому при следующем укусе они отрыгивают эту кровь и вместе с ней выбрасывают чумные бактерии. Переносчиком возбудителя чумы может быть и человеческая блоха.

Из степных животных резервуаром пастереллы чумы служат сурки (тарбаганы) и суслики, которые в конце лета и начале осени залегают в спячку. В период зимней спячки у зараженных грызунов развитие инфекционного процесса в значительной степени задерживается, температура тела резко понижается, реактивность уменьшается. В этот период иммунитет не вырабатывается, поэтому при наступлении весны такие грызуны, являющиеся носителями чумных бактерий, могут болеть сами и заражать молодняк.

Возбудитель чумы проникает в организм человека через поврежденную кожу (иногда слизистые оболочки). При легочной форме пастереллы чумы передаются воздушно-капельным путем с мо-

кротой при кашле и разговоре больного человека.

Инкубационный период при чуме 3—6 суток, иногда несколько часов.

В зависимости от места локализации возбудителя, реактивности организма, вирулентности микроба, степени клеточного и гуморального иммунитета, чума у человека может быть кожная, бубонная, кожно-бубонная, первично септическая, вторично септическая, первично легочная, вторично легочная, кишечная.

Начинается чума внезапно, без prodromальных явлений, появляется потрясающий озноб, сильная головная боль и головокружение; лицо становится бледным, с синюшным оттенком и резким выражением страдания (ужаса), получившим название *facies pestica*. Каждой форме чумы присущи специфические клинические признаки. Летальность до применения стрептомицина была очень высокая — от 40 до 100%. На вскрытии трупов обнаруживаются очаги воспаления лимфатических узлов, кровонизлияния, геморрагический периаденит; в лимфатических узлах и клетчатке — большое количество пастереллы чумы. Фагоцитоз подавлен. Отмечается выраженный распад бубонов, некроз; на коже мелкие кровонизлияния; печень увеличена, с кровонизлияниями и некрозом; селезенка темно-красного цвета, увеличена.

Пневмонические очаги принимают сливной характер лобарной пневмонии, легкие увеличены, красно-фиолетового или красно-серого цвета, гиперемированы, отечны, в них большое количество бактерий чумы.

Иммунитет. После перенесенной болезни вырабатывается стойкий и длительный иммунитет. В глубокой древности народы разных стран, где наблюдалась чума, знали об этом и использовали переболевших людей для ухода за больными и для захоронения трупов.

Постинфекционный и поствакцинальный иммунитет имеет преимущественно фагоцитарный характер. Особое значение имеют опсонины, способствующие повышению фагоцитарной активности клеток лимфоидно-микрофагальной системы.

Важную роль играет протективный (капсульный) антиген, который служит

основой для приготовления химических противочумных вакцин.

Лабораторная диагностика. Исследования производят в специальных лабораториях и в противочумных костюмах с соблюдением строгого режима в работе.

В зависимости от клинической формы и места локализации возбудителя объектами для исследования могут быть содержимое бубона (при бубонной форме), отделяемое язвы (при кожной форме), слизь из зева и мокрота (при легочной форме), кровь (при септицемической форме), секционный материал (органы, кровь, содержимое лимфатических узлов, легкие), трупы грызунов, блохи, вода, пищевые продукты, воздух и др. Исследования производят по этапам:

1) микроскопия мазков, фиксированных в смеси Никифорова, окраска по Граму и метиленовым синим по Леффлеру;

2) посев исследуемого материала на питательные среды, выделение чистой культуры и ее идентификация.

Для подавления сопутствующей микрофлоры к 100 мл мясо-пептонного агара прибавляют 1 мл 2,5% раствора сульфата натрия и 1 мл насыщенного спиртового раствора генциана фиолетового, разведенного 1:100 дистиллированной водой, а для обезвреживания чумного фага в культуру перед посевом вносят 0,1 мл антифаговой сыворотки;

3) биологическая проба на морских свинках с выделенной чистой культурой, а также с материалом, из которого трудно получить культуру.

В последнем случае исследуемый материал в виде густой взвеси втирают морским свинкам в выбритый участок кожи в область живота. При наличии чумных бактерий животные погибают на 5—7-й день. Для ускорения диагноза зараженных морских свинок на 2—3-й день убивают и из их органов выделяют культуру микробов чумы.

Идентифицируют чумные бактерии на основании определения морфологических, культуральных, ферментативных, фаголизательных, агглютинабельных свойств выделенной культуры, которую дифференцируют с возбудителем псевдотуберкулеза грызунов (см. табл. 8). Биопроба в диагностике чумы играет решающую роль.

При исследовании загнивших трупов грызунов применяют реакцию термореципитации.

Ввиду важности своевременного распознавания чумы разработаны ускоренные методы лабораторной диагностики этого заболевания.

Лечение. Для терапии больных чумой применяют стрептомицин. Эффективность этого препарата высокая. Он излечивает в большом проценте случаев и легочные формы. Хороший результат получен зарубежными авторами при назначении стрептомицина и с хлорометицином. Кроме того, для лечения больных чумой используют противочумный гамма-глобулин и специфический фог. При осложнениях рекомендуют вводить пенициллин, хлортетрациклин, сульфаниламидные препараты.

Профилактика. Общие мероприятия заключаются в следующем:

1) ранняя диагностика чумы, особенно первых случаев;

2) немедленная изоляция, госпитализация больных людей и установление карантина; для лиц, находившихся в контакте с больными, карантин устанавливается сроком на 6 дней и назначается профилактическое лечение стрептомицином;

3) обсервация (изоляция отдельных лиц или групп людей при подозрении на контакт с заразным материалом, ежедневный подворный обход, двукратное термометрирование и наблюдение на время возможного инкубационного периода);

4) проведение в очагах тщательной дезинсекции и дератизации;

5) индивидуальная защита медицинского персонала, профилактическое введение стрептомицина и вакцинация;

6) профилактические мероприятия и систематическое наблюдение, проводимые противочумными лабораториями, станциями и институтами, в районах, эндемичных в отношении чумы;

7) выполнение международных конвенций по профилактике чумы (дератизация и дезинсекция кораблей, самолетов, поездов, гаваней, при необходимости обязательный карантин для пассажиров);

8) обеспечение охраны границ СССР от завоза чумы.

Специфическую профилактику проводят живой вакциной Ev. (название дано по инициалам умершей от чумы девочки, от которой была выделена культура). Ее выпускают в сухом виде, применяют подкожно, внутрикожно, на кожно однократно или двукратно. Продолжительность иммунитета — в пределах года. В зависимости от эпидемиологической обстановки проводят ревакцинацию через 6 или 12 месяцев. Эффективность вакцинации невысокая.

В СССР одержана полная победа над чумой. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1921 по 1965 г. во всех странах мира было зарегистрировано более 2,5 млн. больных этой грозной инфекцией. В последние годы заболеваемость резко снизилась, чума стала спорадической болезнью.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ ТУЛЯРЕМИИ

Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*) был открыт в 1912 г. Г. Мак Коём и Ш. Чепиним в районе Туляре (Калифорния) и более подробно изучен Э. Френсисом.

Морфология. Туляремийные бактерии представляют собой короткие кокковидные формы и палочковидные кокки (рис. 84), размером от 0,2 до 0,7 мк. В старых культурах сохраняются кокковидные формы; они неподвижны, обладают полихромазией, грамотрицательны, в организме животных образуют (не всегда) нежную капсулу.

Туляремийным бактериям свойствен полиморфизм. Они могут иметь форму гирь, кокков очень мелких размеров (0,1—0,2 мк), проходящих через фильтры, кокков средних размеров, очень крупных шаров и шаров с почковидными выростами. В мазках обнаруживаются палочковидные и нитевидные формы микробов туляремии до 8 мк длиной. В органах животных туляремийные бактерии встречаются преимущественно в виде коккобактерий или палочковидных форм; в культурах чаще выявляются кокковые формы. Слабовирулентные культуры (вакцинные штаммы) представляют собой кокковидную форму, более крупную по размерам, чем особи вирулентного штамма, и, как правило, лишены капсулы.

Культивирование. Туляремийная бактерия — аэроб; не растет на обычных средах, хорошо развивается при температуре при 37° в средах, богатых витаминами; например, в желточной среде, состоящей из 60 частей желтка и 40 частей 0,85% раствора поваренной соли; pH среды 6,7—7,4. Посевы выдерживают в термостате от 2 до 14 суток.

Бактерии туляремии размножаются на цистиновом агаре, который содержит

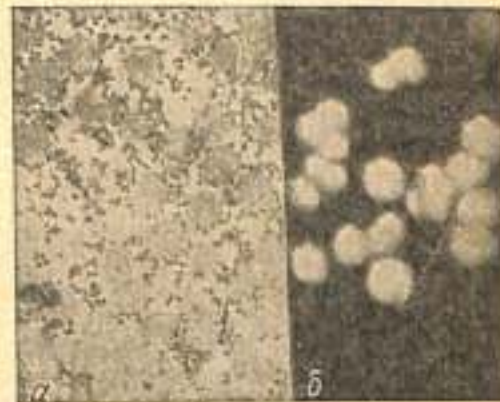


Рис. 84. Возбудитель туляремии из крови водяной крысы (а) и колонии на рыбьей дрожжевом агаре (б).

0,05—0,1% пистина и 1% глюкозы. После кипячения смеси в течение нескольких минут и охлаждения до температуры 40—50° добавляют кроличью дефибрированную кровь, которая должна составлять 5—10% питательной среды. Бактерии растут в виде колоний молочно-белого цвета (рис. 84, б). Возбудитель туляремии можно выращивать на средах с мозговой, селезеночной, печеночной тканями, экстрактами сердца, пивными дрожжами, рыбной мукой, в которых содержатся витамины, необходимые для роста туляремийных бактерий. Музейные культуры на плотных средах могут сохраняться в течение 2—6 месяцев. Бактерии туляремии хорошо растут в желточном мешке 12-дневного куриного зародыша.

При культивировании в искусственных условиях туляремийные бактерии утрачивают оболочечный или К-антиген, сходный с Vi-антигеном, с которым связаны их вирулентность и иммуногенность.

**Ферментативные свойства.** Бактерии туляремии расщепляют белки с появлением сероводорода, не образуют индола, ферментируют с образованием кислоты глюкозу, левулезу, маниозу, мальтозу, непостоянно — декстрин, сахарозу, глицерин. Биохимические свойства нестабильны, они изменяются сравнительно быстро. Это зависит не столько от свойств самих бактерий, сколько от питательных сред и способности туляремийного микроба ферментировать белки, продукты распада которых маскируют образующиеся одновременно с ним кислоты.

**Токсинообразование.** У туляремийных бактерий наличие растворимого токсина не установлено. Вирулентность их связана с Vi-антигеном. Выявление токсина затрудняется тем, что туляремийный микроб плохо культивируется в жидких средах.

**Антигенная структура.** Реакция преципитации обладает выраженной специфичностью. В реакции агглютинации установлена общность антигенов туляремийных бактерий и бруцелл, что всегда необходимо учитывать в практике серологической диагностики этих инфекций.

Культуры в R-форме, содержащие только O-антиген, авирулентны и лишены иммуногенных свойств. Типичным является S-вариант, который обладает Vi- и O-антигенами. Промежуточные SR-формы содержат O-антиген и в несколько меньшем количестве Vi-антиген. Из них готовят живые вакцины. При длительном культивировании туляремийных бактерий в искусственных средах происходит переход всей культуры в R-форму.

В связи с тем что полная потеря вирулентности сопровождается утратой в иммуногенных свойств, у штаммов туляремийных бактерий, из которых изготавливают вакцину, сохраняют небольшую степень вирулентности для белых мышей — остаточную вирулентность.

**Классификация.** Среди туляремийных бактерий различают две разновидности: американскую, высокопатогенную для кроликов и ферментирующую глицерин, и европейскую, малопатогенную для кроликов и не ферментирующую этот углевод. Первая разновидность

является более вирулентной и для человека; она обуславливала летальность в 5—6% случаев, в то время как вторая вызывала невысокую летальность — 0,5%.

**Резистентность.** В глицерине возбудитель туляремии сохраняется до 240 суток, в зерне — 130, в воде и трупах грызунов — 90, в печеном хлебе — 20, в почве — 10 суток. Длительно переживает при низких температурах (более 3 месяцев).

От 3% раствора лизола, крезола, мыльно-крезолового раствора, формалина и спирта туляремийные бактерии погибают в течение нескольких минут, при нагревании до температуры 60° в течение 10—15 минут и под влиянием прямых лучей — за 30 минут.

**Патогенность для животных.** К туляремийным бактериям восприимчивы водяные крысы, полевки, серые крысы, лесные и домовые мыши, зайцы, суслики, бурундуки, хомяки, ондатры, песчанки, кроты, землеройки и др. из домашних животных — верблюды, овцы, кошки, собаки, свиньи; из лабораторных животных — морские свинки и белые мыши.

Морских свинок заражают внутрибрюшинно, подкожно, внутрикожно, на коже. У зараженных животных повышается температура, появляется вялость, падает вес; селезенка, печень, паховые лимфатические узлы увеличиваются, воспаляются. Микроб при бактериоскопическом исследовании обнаруживается в селезенке, печени, костном мозге, лимфатических узлах, крови из сердца.

Возбудитель туляремии характеризуется полиадаптивностью; он приспособился более чем к 70 видам позвоночных и 60 видам членистоногих, способных передавать туляремийную инфекцию, но наибольшее эпидемиологическое значение имеют водяные крысы, полевки, мыши, ондатры, а из переносчиков — слепни, клещи, комары, мокрецы.

**Патогенез и заболевание у человека.** Туляремия — зоонозная болезнь. Люди заражаются туляремией алиментарным, воздушно-пылевым путем, возбудитель может проникать через кожные покровы и слизистые оболочки, а также при укусе членистоногих и насекомых (клещи, слепни, комары и др.).

Микроб в зависимости от путей проникновения локализуется в коже, на слизистых оболочках, в лимфатических узлах, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте и других органах и вызывает соответствующие клинические формы (бубонную, язвенно-бубонную, глазную ангинозно-бубонную, абдоминальную или кишечную, легочную и генерализованную или первично септическую). При каждой форме болезни наблюдается поражение лимфатических узлов. При генерализованной форме поражаются все ткани и органы вследствие бактериемии.

По длительности течения туляремия может быть острой, затяжной, рецидивирующей, по тяжести — легкой, средней тяжести, тяжелой.

Туляремия сопровождается развитием аллергии, которая появляется во время болезни и сохраняется в течение многих лет, иногда всю жизнь.

Летальность за последнее время незначительная. В связи с широким применением антибиотиков болезнь в большинстве случаев заканчивается выздоровлением.

По характеру распространения и путям заражения туляремийные эпидемические вспышки подразделяют на промысловые, которые связаны с охотой на водяных крыс и ондатр; сельскохозяйственные, возникающие при обмолоте скирд, заселенных мышевидными грызунами; водные, обуславливающие заболевания в связи с употреблением инфицированной воды; пищевые, при которых заражение происходит алиментарным путем; трансмиссивные, передающиеся через укусы кровососущих (клещи, мухи-жигалки, комары и др.).

**Иммунитет.** После перенесенной болезни вырабатывается стойкий и длительный иммунитет, который по своему характеру является тканевым и гуморальным.

**Лабораторная диагностика.** Вследствие общности симптомов с чумой, сибирской язвой, брюшным и сыпным тифом, гриппом, малярией, бруцеллезом диагноз представляет трудности. Решающая роль в дифференциации туляремии от других болезней принадлежит лабораторным исследованиям. Диагностику туляремии строят с учетом тех особенностей болезни, которые мо-

гут быть легко и быстро выявлены лабораторным путем.

1. Так как состояние аллергии возникает на 3—5-й день болезни, для раннего выявления болезни ставят внутрикожную или накожную пробу с тулярином. Обычно вводят 0,1 мл (10 млн. убитых бактериальных тел) внутрикожно или 1 каплю (50 млн.) накожно. У больных людей пробы становятся положительными через 6—12 часов после введения тулярина. Аллергические пробы бывают положительными у реконвалесцентов и привитых, что следует иметь в виду при дифференциации туляремии с другими заболеваниями.

2. На 2-й неделе болезни в крови больных накапливаются агглютинины, для обнаружения которых ставят реакцию агглютинации кровяно-капельным и объемным способами. В ряде случаев реакция агглютинации может быть положительной с диагностикумом из бруцелл ввиду общности их антигенов с туляремийными бактериями.

3. Для выделения возбудителя используют биологический метод, так как получение культуры непосредственно у больного человека почти всегда дает отрицательные результаты. Заражают белых мышей или морских свинок материалом от больных (пунктат из бубона, соскоб из язвы, отделяемое конъюнктивы, налет из зева, мокрота, кровь). Биологическую пробу ставят в специальных лабораториях с соблюдением установленного режима. При наличии в исследуемом материале туляремийных бактерий экспериментальные животные погибают на 4—12-й день. Их вскрывают, а из органов делают мазки-отпечатки и посев на свернутую яичную среду. Полученную культуру подвергают микроскопическому, микробиологическому и биологическому исследованию. Если при первом заражении морской свинки не удалось выделить культуру, эмульсией из органов этой свинки заражают вторую и т. д.

4. Лабораторную диагностику туляремии у грызунов проводят с помощью микроскопии мазков-отпечатков из органов, реакции кольцепреципитации (термопреципитации), биологических проб.

Исследуют также воду, пищевые продукты, членистоногих кровососущих путем применения биологических проб.

**Лечение.** Назначают антибиотики (стрептомицин, хлортетрациклин, тетрациклин, окситетрациклин, левомицетин), вакцину из убитых туляремийных бактерий.

**Профилактика.** Состоит в следующем:

- 1) систематическое наблюдение и проведение абсолютного и относительного учета грызунов и дератизации;
- 2) предупреждение массового размножения грызунов;
- 3) проведение мероприятий на сельскохозяйственных объектах по защите их от заражения через грызунов, пораженных туляремией;



Рис. 85. Кожная реакция на 5—6-й день после вакцинации.

- 4) обеспечение защиты воды и продуктов от грызунов;
- 5) осуществление борьбы с клещами, слепнями, мухами-жигалками, комарами и защиты от них;
- 6) специфическая профилактика живой вакциной.

Вакцина выпускается в сухом виде. Применяется подкожно (рис. 85), однократно. Продолжительность поствакцинального иммунитета — от 3 до 6 лет. Противотуляремийная вакцина по своей эффективности не уступает наилучшей вакцине — противооспенной.

Благодаря широким комплексным мероприятиям: иммунизации людей, проживающих в зоне природных очагов, значительному повышению культуры ведения сельского хозяйства, заболеваемость туляремией за 20 лет (с 1945 по 1965 г.) снизилась в 1000 раз и стала спорадической.

## БРУЦЕЛЛЫ

В 1886 г. Д. Брюс на острове Мальта обнаружил возбудителя мальтийской лихорадки в селезенке умершего человека, в 1887 г. получил его в чистой культуре. В 1896 г. Б. Банг установил этиологию инфекционного аборт крупного рогатого скота. В 1914 г. Дж. Траум выделил от свиней микроб, который вызывает у них инфекционный аборт.

В 1918 г. А. Ивенс более подробно изучила эти микроорганизмы и пришла к заключению, что все они по основным свойствам близки друг к другу. Она объединила их в один род, которому дала название *Brucella* в честь Д. Брюса, впервые открывшего возбудителя бруцеллеза.

Все старые названия болезни (мальтийская лихорадка, средиземноморская, ундулирующая, болезнь Банга, инфекционный аборт свиней и др.) были заменены одним общим названием — бруцеллез. Бруцеллы принадлежат к семейству *Brucellaceae*.

**Морфология.** Бруцеллы — мелкие коккобактерии (рис. 86). Располагаются отдельными клетками, парами или небольшими группами. Размеры их от 0,6—1,5 мк длины и 0,5—0,7 мк ширины. В электронном микроскопе бруцеллы мелкого и крупного рогатого скота имеют форму кокков и коккобактерий, бруцеллы свиней — палочек. Они грамотрицательны, неподвижны, не образуют спор и капсул (некоторые штаммы иногда продуцируют капсулы).

**Культивирование.** Бруцеллы — аэробы; при высева материала от больного развиваются медленно, в течение 8—10 дней; когда рост появляется на 15-й день, а в ряде случаев на 30-й день. Культивируют бруцеллы при pH среды 6,8—7,2. Оптимальная температура роста — 37°, крайние границы — 6 и 45°.

Бруцеллы могут расти в обычных средах, печеночном агаре и печеночном бульоне, но более подходящими являются сывороточно-декстрозный агар, агар из картофельного настоя с сывороточный агар, кровяной агар, триптозно-сывороточный агар; жидкие среды состоят из тех же компонентов, но без агара. На печеночном агаре колонии бруцелл круглые, гладкие (рис. 86), с беловатым или перламутровым оттенком; в пече-

ночном бульоне они дают муть с последующим выпадением на дно пробирок слизистого осадка. Бруцеллы хорошо культивируются в жировых (неоплодотворенных) яйцах, желточном мешке 10—12-дневных куриных зародышей.

Развитие бруцелл бычьего вида (*Brucella abortus*) происходит только в присутствии 10% углекислоты, которая является для них фактором роста.

Для выделения бруцелл используют селективные среды, содержащие опре-

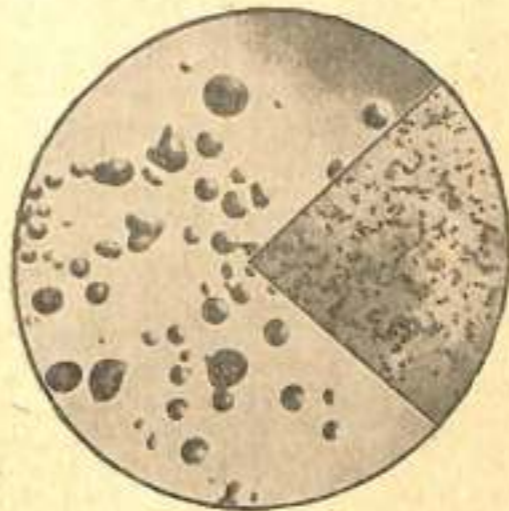


Рис. 86. Чистая культура и колонии.

деленные красители и антибиотики (полимиксин В, бацитрацин и др.).

У бруцелл установлено явление диссоциации из S-форм в R-формы. Обнаружены и L-формы. Особенно хорошо выражена у них адаптационная способность. Они могут сравнительно легко приспособиться к росту в питательных средах, на которых не культивировались в первых генерализациях; хорошо растут только в присутствии углекислоты, при последующих пересевах развиваются и без углекислоты.

Длительное содержание бруцелл на питательных средах сопровождается значительным уменьшением их вирулентности и потерей Vi-антигена.

**Ферментативные свойства.** Бруцеллы не разжижают желатин, не расщепляют белков. Некоторые виды продуцируют сероводород, разрушают мочевины и аспарагин, восстанавливают нитраты в нитриты, гидролизуют белки, пеп-

тоны и аминокислоты с образованием аммиака и сероводорода, обычно не ферментируют углеводов, хотя некоторые, очень немногие, штаммы сбраживают глюкозу и арабинозу.

**Токсикообразование.** Растворимого токсина бруцеллы не продуцируют. В результате распада бактериальных тел образуется эндотоксин, который обладает специфическими аллергенными свойствами и может быть использован при постановке аллергических кожных проб. Бруцеллы вырабатывают гялуронидазу, уреазу, каталазу.

**Антигенная структура.** Бруцеллы содержат 4 антигена; А, М, G, R. У бруцелл мелкого рогатого скота преобладает антиген М, у бруцелл крупного рогатого скота — А. Из бруцелл мелкого и крупного рогатого скота были выделены вещества полисахаридной природы, не обладающие типоспецифичностью. У бруцелл трех основных видов антигены мозаично расположены на поверхности клеток. Бруцеллы имеют общий с бактерией туляремий и холерным вибрионом антиген.

За последние годы было выявлено, что бруцеллы, кроме O-антигена, обладают дополнительным термолабильным Vi-антигеном. Опыты показали, что раздельная иммунизация Vi- и O-антигенами не обеспечивает полной защиты животных от заражения, в то время как одновременная иммунизация всеми антигенами дает хороший результат.

**Классификация.** Бруцеллы подразделяют на четыре вида: 1) бруцеллы мелкого рогатого скота (*Brucella melitensis*); 2) бруцеллы крупного рогатого скота (*Brucella abortus*); 3) бруцеллы свиней (*Brucella suis*); 4) бруцеллы лесных крыс (*Brucella neotomae*). Первые три вида обладают способностью вызывать перекрестный иммунитет.

В Канаде, Сибири и на Аляске выявлены *Brucella gangiferi* (4-й биотип *Brucella suis*), поражающие северных оленей, от которых заражаются и люди. Бруцеллы дифференцируются на основании признаков, приведенных в табл. 9.

Внутри трех видов бруцелл (*Br. melitensis*, *Br. abortus*, *Br. suis*) описаны типы, которые являются, вероятно, только вариантами этих видов.

Дифференциация бруцелл возможна и по реакции адсорбции агглютининов,



Отличительные признаки различных видов рода *Brucella* и их биотипов

Таблица 9

Вид	Биотип	Потребность в CO <sub>2</sub>	Образование H <sub>2</sub>	Рост на краях стекла		Адаптация в жидкостях сыворотки		Лизис под действием фага T <sub>6</sub> при T	Метаболические тесты			
				тканям		основной фракции			глютамин-новое кислота	арми-тин	рабоза	ацетон
				а	с	а	с					
<i>Br. melitensis</i>	1	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—
	2	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—
	3	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—
<i>Br. abortus</i>	1	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	2	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	3	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	4	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	5	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	6	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	7	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	8	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
	9	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—
<i>Br. suis</i>	1	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+
	2	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+
	3	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+
	4	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+
<i>Br. neotomae</i>	1	—	+	—	+	—	+	—	—	+	+	+
	2	—	+	—	+	—	+	—	—	+	+	+

Примечание. Концентрации титрования: а — 1 : 25 000; в — 1 : 50 000; с — 1 : 100 000; концентрации основного фага: а — 1 : 50 000; с — 1 : 100 000. А — abortus, М — melitensis.

с помощью которой устанавливают вид бруцелл, а также генетическую связь между ними. Указанная дифференциация бруцелл считается вспомогательной. Наиболее вескими критериями являются особенности метаболизма, уреазная активность, способность образовывать сероводород, антибиограммы и отношение к фагу.

При идентификации бруцелл необходимо учитывать изменения их антигенной структуры. Измененные бруцеллы, не поддающиеся идентификации общепринятыми методами, дифференцируют с помощью Vi-агглютинирующих сывороток и бруцеллезного фага.

**Резистентность.** Бруцеллы характеризуются большой устойчивостью и жизнеспособностью. Они длительно сохраняются при низкой температуре. В почве зимой, в моче, испражнениях животных, навозе, сеной трухе, отрубях бруцеллы выживают до 4½ месяцев, во льду, в снеге, масле и брызге — до 4 месяцев, в шерсти овец — до 3—

4 месяцев, в пыли — 30 суток, в мясе — 20 суток.

Бруцеллы чувствительны к высокой температуре и дезинфицирующим веществам. От действия температуры 60° они погибают в течение 30 минут, при 70° — через 10 минут, при 80—95° — через 5 минут, от кипячения — за несколько секунд. Бруцеллы весьма чувствительны к фенолу, креолину, формалину, хлорамину и другим дезинфицирующим веществам. Наилучшие результаты дает применение 1% раствора соляной кислоты в сочетании с 8% раствором хлористого натрия.

**Патогенность для животных.** К бруцеллам восприимчивы мелкий рогатый скот (козы, овцы), крупный рогатый скот (коровы), свиньи, северные олени, ламы, лошади, верблюды, собаки, охраняющие овец и поедающие плоды и плаценты при абортах, кошки, грызуны (крысы, мыши, суслики, хомяки, кролики, полевки, норки, водяные крысы и др.).

Высокая концентрация бруцелл в плаценте крупного рогатого скота объясняется наличием в этой ткани стимулятора роста — эритрола.

Заразными являются выделения больных животных (моча, испражнения, околоплодная жидкость и влагалищная слизь), молоко, особенно от коз и овец, молочные продукты.

Установлено, что бруцеллы обладают способностью к миграции — переходу от своих обычных хозяев к животным других видов. Это имеет большое эпидемиологическое значение и должно учитываться в лабораторной диагностике бруцеллеза и при проведении профилактических мероприятий.

Так, например, коровы, зараженные *Br. melitensis*, становятся источником заражения людей вирулентным видом бруцелл.

Из экспериментальных животных восприимчивы к бруцеллам морские свинки; они болеют в течение 3 месяцев и погибают при явлениях поражения костей, суставов, хрящей, глаз.

У животных отмечается резкое исхудание, атрофия кожи, выпадение волос, развитие орхита; у мышей бруцеллез протекает с явлениями септицемии, причем микробы обнаруживаются в печени и селезенке.

**Патогенез и заболевание у человека.** Бруцеллез — зоонозная инфекция. Люди заражаются бруцеллезом от животных (козы, овцы, коровы, свиньи, олени), причем в эпидемиологии бруцеллеза человека основная роль принадлежит мелкому рогатому скоту (козы и овцы). В некоторых случаях возможно заражение здоровых людей от больного бруцеллезом человека, инфицированного *Br. melitensis*.

Возбудитель бруцеллеза может передаваться и через диких животных (грызунов и травоядных), клещей и других кровососущих, а также аэрогенным путем.

Человек инфицируется бруцеллезом чаще всего алиментарным путем через молоко и молочные продукты от коз, овец, коров, а также через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки. Заражаются главным образом ветеринарный и зоотехнический персонал, чабаны, работники молочно-ферм, работники мясокombина-тов и др. В условиях сельского хозяй-

ства отмечается сезонность заболеваний бруцеллезом в период окота овец и коз (март — май).

Бруцеллы из мест первичной локализации внедряются в лимфатический аппарат, в котором они размножаются, а затем поступают в ток крови, вызывая состояние длительной бактериемии. Возбудители гематогенным путем разносятся по всему организму, обуславливая возникновение орхита, остита, перностита, артрита и т. д.

Для бруцеллеза животных и людей характерно развитие в первые дни болезни состояния аллергии, которая сохраняется в течение всего периода болезни и остается длительное время после выздоровления. Сенсибилизированный организм становится весьма лабильным как к специфическому действию бруцеллезного антигена, так и к неспецифическим факторам, таким, как охлаждение, вторичная инфекция, травма и т. д.

У человека бруцеллез характеризуется ундулирующей лихорадкой с атипичными и полиморфными симптомами. Болезнь имеет остросептический и хронический метастатический характер; отмечается частое поражение опорно-двигательного аппарата, кроветворной, гепатолиенальной, нервной и половой систем. У беременных женщин могут быть аборт. Бруцеллез нередко дает рецидивы, продолжаясь месяцами и годами. Летальность в пределах 1—3%. Легкие, бессимптомные формы бруцеллеза трудно поддаются распознаванию, их диагностируют только лабораторным путем.

Бруцеллез у человека имеет много общих клинических признаков с другими заболеваниями (малярия, туберкулез, ревматизм, брюшной тиф, сыпной тиф, Ку-лихорадка, различные септические процессы другой этиологии). Поэтому дифференциальная диагностика бруцеллеза имеет большое значение. Она проводится с учетом многих особенностей бруцеллеза и сходных по течению с ним других заболеваний.

**Иммунитет.** У больных возникает повышенная устойчивость к повторному заражению. В основе инфекционного и постинфекционного иммунитета при бруцеллезе лежит фагоцитарная реакция. Иммунитет при бруцеллезе вначале является нестерильным, ин-

фекционным, а затем становится стерильным, но лабильным и малонапряженным.

Все виды бруцелл обладают способностью вызывать в организме выработку перекрестного иммунитета.

Определенную роль в обезвреживании бруцелл играют и гуморальные факторы: образование опсоинов, агглютининов, комплементсвязывающих веществ и неполных антител, обладающих способностью блокировать возбудителей бруцеллеза.

Большое значение в невосприимчивости при бруцеллезе имеет фаг, который является мощным фактором изменчивости бактерий. Почти у всех больных заметное улучшение клинического течения болезни и выздоровление сопровождаются значительным повышением титра и литической силы фага.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат кровь и моча больных людей (для выделения возбудителя), сыворотка больного (для выявления агглютининов), молоко и молочные продукты (для обнаружения бруцелл или агглютининов в молоке). Выделение культур производят в специальных лабораториях.

**1. Выделение культуры.** При бруцеллезе часто имеет место бактериемия, поэтому для исследования в первые дни болезни (лучше при высокой температуре) берут у больных 5—10 мл крови и производят посев по 2—5 мл в 2—3 колбы со 100 мл сывороточно-декстрозного или асцитического бульона (рН 6,8). Выращивание продолжается до 3—4 недель и больше. В одну из колб вводят 10% углекислоты (для культивирования бруцелл бычьего вида). Каждые 4—5 дней делают высевы на скошенный агар для выделения чистой культуры и ее идентификации.

Чтобы нейтрализовать фаг, который задерживает рост бруцелл, в посевы вносят антифаговую сыворотку.

Наилучший результат получается при посевах крови в желток жирового (неоплодотворенного) яйца или желточный мешок куриного эмбриона. В каждое яйцо вводят по 0,1—0,2 мл исследуемой крови, разведенной 1:3 питательным бульоном. Зараженные яйца помещают в термостат на 5 дней, затем содержимое их в объеме 0,3—0,5 мл

засевают в жидкие питательные среды. Посевы исследуют каждые 2—3 дня.

При получении отрицательного результата гемокультуры берут пунктат костного мозга из грудины и засевают на плотные и жидкие среды для выделения миеокультуры.

Исследованию подлежит и моча, которую извлекают катетером и центрифугируют; осадок в количестве 0,1 мл засевают на чашки с агаром, содержащим гециан фиолетовый в разведении 1:200 000. В некоторых случаях для выделения культуры бруцелл исследуют испражнения, коровье и женское молоко, околуплодную жидкость больных людей и животных.

Культура бруцелл может быть выделена при использовании биологического метода. Исследуемый материал вводят подкожно в объеме 0,5 или 3 мл здоровым морским свинкам или белым мышам. Через месяц у морских свинок исследуют кровь, наличие агглютининов, ставят аллергическую пробу, производят выделение чистой культуры. Белых мышей подвергают бактериологическому исследованию каждые 3 недели.

**2. Серологический метод.** С 10—12-го дня болезни в крови больных накапливаются агглютинины, обнаруживаемые реакциями агглютинации: развернутой в пробирках (реакция Райта) и пластинчатой (реакция Хеддльсона). Реакцию Райта считают резко положительной в разведении сыворотки 1:800, положительной в разведении 1:400—1:200, слабо положительной при титре 1:50. Пластинчатую реакцию (реакция Хеддльсона) и реакцию агглютинации с цельной кровью на стекле используют главным образом при массовых обследованиях на бруцеллез.

**3. Постановка кожной аллергической пробы.** Для выявления состояния аллергии с 15—20-го дня болезни и позднее производят аллергическую пробу Бюрне: культуру (бруцеллин) вводят в дозе 0,1 мл внутривенно в предплечье. В качестве аллергенов применяют гидролизат бруцелл воднорастворимый экстракт трех основных видов бруцелл. Реакцию считают положительной, если через сутки появляется болезненность

покраснение и отечность размером в среднем 4 × 6 см (рис. 87).

**4. Опсоно-фагоцитарная проба.** Для выявления изменений фагоцитарной реакции ставят опсоно-фагоцитарную пробу. У здоровых реакцию считают сильной при показателе 50—75, средней — при 25—49, слабой — при 10—24.

Для обнаружения бруцелл во внешней среде хороший результат дает реакция нарастания титра фага.

**5. В ряде случаев применяют реакцию связывания комплемента.**

**Лечение.** Больным бруцеллезом людям назначают антибиотики (левомицетин, хлортетрациклин, стрептомицин, дигидрострептомицин, тетрациклин и др.). Наилучшие результаты получают от сочетанного применения тетрациклина и стрептомицина. При хронических формах хороший результат дает вакцинотерапия, рентгенотерапия, переливание крови, электропирексия, бальнеотерапия.

**Профилактика** обеспечивается путем проведения всего комплекса общих и специфических мероприятий совместно с ветеринарными организациями. В комплекс входят:

1) раннее распознавание бруцеллеза, госпитализация больных людей, выявление очагов заболевания;

2) оздоровление животноводческих хозяйств, выявление, обследование и изоляция больных животных, проведение иммунизации живой вакциной;

3) систематическое обеззараживание выделений больных людей и животных, профилактическая дезинфекция рук ухаживающих за больными животными и пастухов;

4) соблюдение санитарно-гигиенического режима при реализации молока (пастеризация или кипячение) и молочных продуктов в неблагополучных по бруцеллезу районах;

5) охрана животноводческих хозяйств, контроль за перегонном скота из одного хозяйства в другое, установление карантина для завезенного скота, отделение молодняка от больных животных;

6) систематическое проведение среди населения санитарно-просветительной работы.

В качестве вспомогательного метода и временной меры профилактики в населенных пунктах, неблагополучных по бруцеллезу, производят иммунизацию людей живой или убитой вакциной.

В СССР применяют живую сухую вакцину подкожно, однократно в объеме 2 капли разведенного препарата (10 млрд. живых бруцелл) лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями. Ревакцинацию проводят через 10—12 месяцев.

## ВОЗБУДИТЕЛИ КОКЛЮША, ИНФЛЮЭНЦЫ, МЯГКОГО ШАНКРА

В семейство Brucellaceae входят возбудители коклюша, инфлюэнцы, мягкого шанкра. Все они нуждаются в присутствии крови (гемоглобина) и других факторов роста, без которых не могут жить и размножаться.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ КОКЛЮША

Бактерия коклюша (*Bordetella pertussis*) была обнаружена и получена в чистой культуре у больных коклюшем в 1906 г. Ж. Борде и О. Жанту.

**Морфология.** Возбудитель коклюша представляет собой мелкие, овальные (рис. 88, б), неподвижные палочки шириной 0,2—0,3 мк и длиной 1 мк, не образующие спор и капсул. Сама бактерия слабо окрашивается обычными анилиновыми красителями, концы

ее воспринимают краситель более интенсивно; она грамотрицательна, менее полиморфна, чем бактерия инфлюэнцы.

**Культивирование.** Бактерия коклюша не растет на простых средах, хорошо культивируется при температуре 35—37° (границы роста 20 и 38°) в аэробных условиях на глицериново-картофельном или кровяном агаре с рН 6,8—7,4, на котором она развивается с образованием мелких, выпуклых (рис. 88, а) блестящих колоний, напоминающих капельки ртути. Колонии бактерий коклюша бывают зернистыми в гладкими. В кровяном бульоне эта бактерия образует муть и небольшой осадок. В настоящее время высокую оценку получила казенново-угольная агаровая среда, на которой бактерия кок-

люша развивается довольно хорошо и без добавления крови.

Коклюшные бактерии, культивируемые в средах без крови, диссоциируют на 4 фазы: первые две фазы представляют собой вирулентные культуры, третья и четвертая — неvirulentные.

Колония первой и второй фаз (S-формы) мелкие (1—2 мм), с ровными краями, выпуклые. При микроскопии мазков обнаруживаются небольшие, с за-

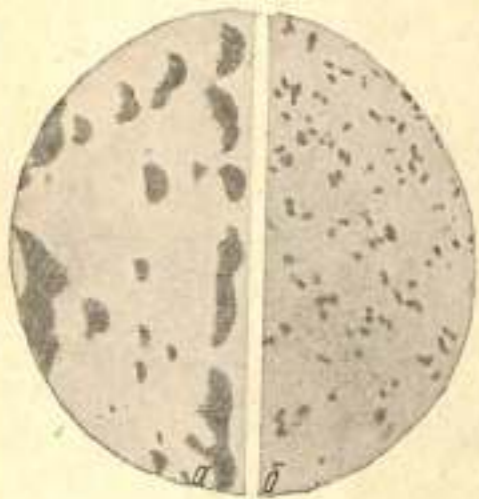


Рис. 88. Колонии (а) и чистая культура возбудителя коклюша (б).

круглыми концами овоидные бактерии, которые хорошо агглютинируются до титра гомологичными сыворотками. Колонии третьей и четвертой (R-формы) фазы крупные (3—4 мм), плоские, блестящие, бактерии не агглютинируются сыворотками первой и второй фазы, но агглютинируются до титра гомологическими сыворотками.

**Ферментативные свойства.** Бактерия не ферментирует белков, углеводов, мочевины, образует каталазу.

**Токсинообразование.** Бактерии коклюша образуют термостабильный токсин, некоторые штаммы из гладких колоний продуцируют и термолабильный токсин. Они продуцируют гиалуронидазу, лецитиназу, гемагглютинин, сенсибилизирующий фактор.

Возбудитель коклюша обладает способностью коагулировать плазму крови кролика, барана, телянка и человека.

**Антигенная структура.** Бактерии коклюша содержат соматический O-анти-

ген и поверхностные капсульные антигены (a, e, f, h). Бактерии из гладких колоний существенно образом отличаются своими антигенными свойствами от бактерий из шероховатых колоний. Наиболее полноценными иммуногенными свойствами обладают штаммы из гладких форм колоний первой фазы. Бактерии гладких колоний содержат термолабильный, относительно устойчивый и термостабильный капсульные антигены. Вторая и третья фазы являются переходными, четвертая фаза диссоциации относится к шероховатой форме, утратившей вирулентные свойства.

**Классификация.** Кроме типичной бактерии коклюша, имеются разновидности (*Bordetella parapertussis* и др.), которые также вызывают коклюш у детей (см. табл. 10).

**Резистентность.** Возбудитель коклюша очень чувствителен к факторам внешней среды. Он погибает от действия прямого солнечного света в течение часа, при температуре 56° — через 10—15 минут; 3% растворы фенола и лиола убивают его сравнительно быстро.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях животные невосприимчивы к возбудителю коклюша. В экспериментальных исследованиях удавалось воспроизвести коклюш у обезьян и молодых собак с выделением культуры из бронхов: болезнь у них протекала с явлениями лихорадки и катаров. У лабораторных животных (кролики, морские свинки, белые мыши) при заражении их культурами развиваются явления интоксикации с геморагическими очагами во внутренних органах.

**Патогенез и заболевание у человека.** Болезнь передается от больных к здоровым воздушно-капельным путем. Наиболее опасны больные в катаральном периоде. Роль различных предметов, окружающих больного, ввиду неустойчивости коклюшных бактерий к действию факторов внешней среды ничтожна.

Источником заражения могут быть больные с атипичными клиническими формами болезни, а также здоровые люди, ставшие вследствие контакта с больными временными носителями бактерий коклюша.

Коклюш является тяжелой инфекционной болезнью детей. Он характе-

ризуется типичными симптомами и циклическостью течения (три периода):

а) катаральный период длится около 2 недель;

б) конвульсивный (судорожный) период сопровождается приступами кашля при нормальной температуре и протекает 4—6 недель;

в) период угасания (разрешения) продолжается 2—3 недели.

Проникнув в организм через верхние дыхательные пути, бактерии коклюша размножаются в слизистой оболочке дыхательных путей; в кровь они не проникают. Токсины, выделяемые палочкой коклюша, вызывают катаральное воспаление слизистой оболочки трахеи и бронхов, раздражают рецепторы слизистой оболочки и обуславливают непрерывный поток импульсов в центральную нервную систему, образуя стойкий очаг возбуждения, который характеризуется, по А. А. Ухтомскому, свойствами доминанты.

Возникший очаг «притягивает» к себе возбуждение из других участков нервной системы, в результате чего приступы кашля развиваются как под влиянием специфических (токсины коклюшных бактерий), так и неспецифических (звук, инъекции, осмотры и т. д.) раздражителей.

При возникновении более сильных центров возбуждения доминантный очаг угасает; приступы прекращаются при перемене обстановки, подъеме больного на самолете, увлекательной игре.

**Иммунитет.** После перенесения болезни вырабатывается прочный и длительный иммунитет. В крови накапли-

ваются агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела.

**Лабораторная диагностика.** Объектами исследования является мокрота больных или отделяемое слизистой оболочки носоглотки. Материал берут специальными тампонами. Мокроту сеют на среду Борде — Жангу, молочнокровяной агар, гидролизатно-казеиновую среду, казеиново-угольную среду и др.

Для подавления роста посторонней микрофлоры добавляют антибиотики (пенициллин и др.). Хороший результат дает метод «кашлевых» пластинок. Через 2—5 суток роста на среде Борде — Жангу появляются типичные мелкие колонии, выпуклые, блестящие, похожие на перламутр или капли ртути.

Выделенную чистую культуру идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим, антигенным и биологическим свойствам (табл. 10).

Со 2-й недели болезни ставят реакцию агглютинации и реакцию связывания комплемента, с помощью которых выявляют случаи коклюша не только с типичной, но и с атипичной картиной болезни.

Кроме того, применяют и аллергическую пробу. Больному вводят 0,1 мл антигена внутрикожно. На месте введения через 16—20 часов образуется покраснение диаметром 2 см и инфильтрат.

**Лечение.** Назначают антибиотики (стрептомицин, левомецетин, окситетрациклин, хлортетрациклин, тетрациклин), гамма-глобулин, витамины. Дети

Таблица 10

Дифференциации возбудителей коклюша, паракоклюша и инфлюэнцы

Прознаки дифференциации	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Восстановление нитратов и нитриты	Не восстанавливает	Не восстанавливает	Восстанавливает
Изменение лактосового молока	Щелочит на 12—14-й день	Щелочит на 2—4-й день	+
Усвоение нитратов и качество углерода	—	+	+
Ферментация мочевины	Не ферментирует	Обычно ферментирует	Ферментирует с образованием кислоты
Ферментация углеводов	Не ферментирует	Не ферментирует	Не образует
Образование каталазы	Образует	Образует	Вызывает инфильтрат или эритему, редко некроз
Патогенность для кролика (при внутрикожном заражении)	Вызывает некроз	Вызывает некроз	Вызывает инфильтрат или эритему, редко некроз

во время лечения должны быть обеспечены свежим воздухом, для чего необходимы частые проветривания помещения и прогулки. Смертность от коклюша в СССР по сравнению с 1913 г. снизилась в 300 раз.

**Профилактика** осуществляется ранним выявлением и изоляцией больных коклюшем детей. Дезинфекция химическими веществами ввиду малой устойчивости возбудителя не применяется. Помещение, где находится больной, необходимо систематически проветривать. Так как коклюш является весьма контагиозной болезнью, общие мероприятия довольно часто бывают малоэффективными.

Специфическую профилактику производят путем иммунизации детей коклюшно-дифтерийной вакциной, в 1 мл которой содержится 40 млрд. убитых микробных тел коклюшных бактерий и 60 АЕ очищенного дифтерийного анатоксина. Кроме этого препарата, применяют коклюшную моновакцину, которая представляет собой взвесь коклюшных бактерий (20 млрд. в 1 мл). Ее готовят из убитых мертволят или формалином бактерий, выращенных на питательных средах типа Борде — Жангу или полусинтетических. Вакцину вводят подкожно троекратно в дозе 1 мл с интервалами 30 дней.

В настоящее время используют комбинированную (ассоциированную) вакцину против коклюша, дифтерии и столбняка (КДС).

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЛЮЭНЦЫ

В 1889 г. М. И. Афанасьев и в 1892 г. Р. Пфейффер и С. Китагато во время пандемии гриппа обнаружили в мокроте больных очень мелкие грамтрицательные бактерии, которые более 40 лет ошибочно считали возбудителями гриппа. Впоследствии было установлено, что этот микроб является спутником гриппозных заболеваний и возбудителем острых катаров и вторичных инфекций.

**Морфология.** Бактерии инфлюэнцы (*Haemophilus influenzae*) очень мелкие: 0,5—2 мк в длину и 0,2—0,3 мк в ширину, имеют форму прямых палочек с закругленными концами (рис. 89, а) неподвижны, не продуцируют спор; вирулентные гладкие формы формируют капсулу, грамтрицательны. Срав-

нительно хорошо окрашиваются слабым раствором фуксина и более интенсивно по полюсам.

Бактерии инфлюэнцы обладают полиморфизмом. Они образуют иногда и другие формы с шаровидными и тенообразными вздутиями.

**Культивирование.** Бактерия инфлюэнцы — аэроб и факультативный анаэроб. Не растет на обычных питательных сре-

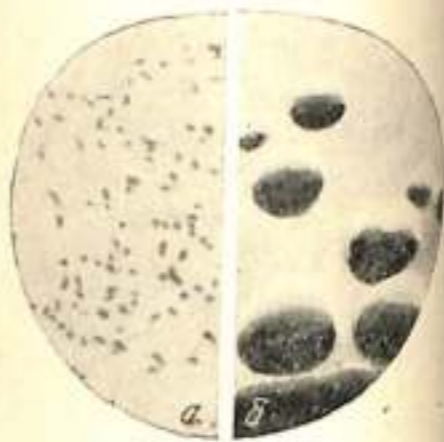


Рис. 89. Чистая культура (а) и культуры бактерии инфлюэнцы (б).

дах, хорошо размножается на кровяном агаре с рН 7,3—7,5 при температуре 37° (крайние границы роста — 43°). Через сутки на среде появляются мелкие, прозрачные, похожие на капельки росы колонии (рис. 88). В кровяном бульоне бактерии размножаются с образованием белых хлопьев или легкой мути.

На кипяченом агаре с кровью (используя крупный агар) растет с образованием прозрачных плоских колоний. По форме колоний бактерии подразделяются на два типа: гладкие (типичные) и шероховатые (атипичные). На искусственных средах возбудитель инфлюэнцы развивается в присутствии X-фактора, термостабильного, не разрушающегося при нагревании до температуры 120°С и Y-фактора, термолабильного, разрушающегося в крови, свежем картофеле, многих животных и растительных тканях и в некоторых бактериях.

В культурах часто отмечается появление атипичных форм. Различают M-штаммы, M-штаммы более вирулентны, их чаще выделяют у больных

с явлениями менингита. N-штаммы менее вирулентны, их обычно обнаруживают в носовой слизи.

**Ферментативные свойства.** Бактерия инфлюэнцы восстанавливает нитраты в нитриты, гладкие и типичные штаммы образуют индол, слабо и непостоянно сбраживают глюкозу с образованием кислоты.

**Токсикообразование.** Бактерии инфлюэнцы экзотоксины не продуцируют. Патогенное действие их обуславливается эндотоксином, образующимся в результате распада бактерий.

**Антигенная структура и классификация.** Бактерии инфлюэнцы серологически неоднородны. Гладкие формы характеризуются типоспецифичностью, обусловленной наличием полисахаридов. По антигенному строению различают 6 серологических типов (a, b, c, d, e, f), которые определяют реакцией преципитации иммунных сывороток с капсульным веществом. Шероховатые атипичные штаммы гетерогенны. Антигенный состав их изучен недостаточно.

**Резистентность.** Устойчивость бактерий инфлюэнцы невысокая, вне организма они сохраняются недолго, чувствительны к физическим и химическим факторам, быстро погибают от действия температуры 59°, солнечных лучей, высушивания и дезинфицирующих веществ.

**Патогенность для животных.** У подопытных животных (белые мыши), зараженных культурами бактерий инфлюэнцы, развивается состояние интоксикации. Бактерии в кровь обычно не проникают.

**Патогенез и заболевания у человека.** Возбудитель инфлюэнцы совместно с другими микробами (пневмококки, стафилококки, стрептококки, аденовирусы и др.) вызывает острые катары верхних дыхательных путей, которые возникают под влиянием охлаждения, вследствие чего эти заболевания иначе называются простудными, сезонными; увеличение заболеваемости наблюдается с наступлением холодного периода года.

Ослабление общих иммунологических защитных свойств организма в результате резкого охлаждения и под влиянием вируса гриппа обуславливает активизацию целого ряда микро-

бов — постоянных обитателей носоглотки и зева.

В организме человека возбудитель инфлюэнцы локализуется в слизистых оболочках дыхательных путей, бронхов. Встречается вне- и внутриклеточно, иногда обнаруживается в крови. Бактерии инфлюэнцы довольно часто выделяют при острых катарах, иногда они обуславливают острые воспалительные процессы (ларингит, ангина, бронхит, пневмония, отит, менингит и др.), а также различные осложнения после инфекционных болезней, особенно у детей.

**Иммунитет.** При инфлюэнце иммунитет изучен недостаточно. Считают, что после всех острых катаров невосприимчивости не остается. Это объясняется тем, что болезнь характеризуется полимикробной этиологией. Обычные обитатели верхних дыхательных путей и носа при ослаблении организма становятся способными вызывать различные поражения под общим названием «катары».

Невосприимчивость к острым катарам дыхательных путей зависит от состояния общефизиологических защитных механизмов, способности организма сравнительно легко переносить различные колебания температуры, влажности и другие изменения внешней среды.

**Лабораторная диагностика.** Материалом для исследования служит мокрота и слизь из носа. Отделяемое слизистой оболочки миндалин и носоглотки снимают с помощью ватного тампона и производят:

1) приготовление мазков из мокроты, окраску фуксином в течение 5—10 минут;

2) посев гнойных комочков мокроты, отмытых в 0,85% растворе поваренной соли, на кровяной «шоколадный» агар или на среду Левинтала. Посев можно делать методом «кашлевых» пластинок (во время кашля перед ртом больного держат открытую чашку со средой на расстоянии 5—8 см). Выращивают посевы при температуре 37°. Для подавления кокковой микрофлоры в чашки добавляют 15—25 ЕД пенициллина. Выделенную культуру дифференцируют с бактериями коклюша по биохимическим и антигенным свойствам. На слизистых оболочках дыхательных путей человека и кошек обитает *Haemophilus*

parainfluenzae, которая обычно является менее патогенной.

**Лечение.** Назначают стрептомицины в комбинации с сульфаниламидами, хлоромидетин, хлортетрациклин, окситетрациклин, полимиксин, неомидин, полоскание дезинфицирующими растворами.

**Профилактика** осуществляется предупреждением охлаждений, закаливанием организма систематической физической тренировкой. Большое значение в профилактике катаров имеют физкультура и спорт, полноценное питание, особенно витаминное, соблюдение санитарно-гигиенических условий в труде и быту.

В летний период, преимущественно в странах с жарким климатом, встречаются конъюнктивиты, вызываемые *Haemophilus aegyptius*.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ МЯГКОГО ШАНКРА

Бактерия мягкого шанкра (*Haemophilus dysgeyi*) была открыта в 1885 г. П. Феррари. Ее этиологическая роль доказана экспериментально О. В. Петерсеном в 1887 г., подробно изучена А. Дюкрем в 1889 г. и П. Унна в 1892 г.

**Морфология.** Бактерия мягкого шанкра имеет овальную форму, длина ее 1,5—2 мк, ширина 0,5 мк, в мазках из язвы располагается группами или длинными цепочками (рис. 90), не образует спор, капсул и жгутиков, граммотрицательна, лучше окрашивается по полюсам.

**Культивирование.** Возбудитель мягкого шанкра — аэроб и факультативный аэроб. Не растет на обычных средах, культивируется на кровяном агаре при температуре 37° (35—38°) и рН 7,2—7,8, на бульоне Мартена с 20% дефибрированной крови и на среде, состоящей из 1 части 5% глицеринового агара и 4 частей жидкой яичной среды. На кровяном агаре образует мелкие, круглые шаровидные отдельные колонии диаметром 1—2 мм, гемолизичны.

**Ферментативные свойства.** Возбудитель мягкого шанкра не обладает протеолитическими свойствами, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит.

**Токсикообразование.** Растворимого токсина не продуцирует. Патологиче-

ские изменения обуславливаются действием эндотоксина.

**Антигенная структура и классификация** не разработаны. Возбудитель мягкого шанкра следует дифференцировать от гемофильных микробов, обнаруживаемых при язвенных поражениях. Бактерия Мияхара не образует цепочек, бактерия Фрея более нежная, мноморфная, и не имеет параллельного расположения.

**Резистентность.** Бактерия мягкого шанкра чувствительна к действию различных факторов внешней среды, погибает при температуре 55° в течение 15 минут и от действия слабых растворов дезинфицирующих веществ.

**Патогенность для животных.** Единственными животными, восприимчивыми к возбудителю мягкого шанкра, оказались обезьяны, у которых развивается легкая форма болезни. Морские свинки и кролики заражению не поддаются.

**Патогенез и заболевание у человека.** Мягкий шанкр — типичная венерическая болезнь, передается половым путем. Источником болезни является больной человек с острой или хронической формой.

Микроб размножается в коже или слизистой оболочке половых органов. На месте внедрения возбудителя появляется воспаление, затем образуется язва с гнойным отделяемым, подрытыми краями, мягкой консистенции, болезненная. Проникновение возбудителя в соседние участки вызывает образование множественных болезненных язв, поражаются лимфатические сосуды, развиваются лимфангиты и лимфадениты. При отсутствии язв микроб может находиться в слизистой оболочке влагалища, шейки матки, уретры.

**Иммунитет.** Перенесение болезни невосприимчивости не оставляет, хотя и вызывает в организме образование комплементсвязывающих антител и сопровождается развитием аллергии.

Лабораторная диагностика сводится к следующему:

1) микроскопия отделяемого из глубоких слоев язвы, окраска мазков метиленовым синим и по Граму. При микроскопии легко обнаруживаются длинные цепочки граммотрицательных бактерий;

2) посев на кровяной агар, выделение чистой культуры и ее идентификация при помощи реакции агглютинации со специфической сывороткой больных;

3) постановка аллергической реакции (внутрикожная проба) с антигеном из бактерий мягкого шанкра; на месте введения антигена через 24—48 часов появляется папула с зоной воспаления.

**Лечение.** Назначают сульфаниламиды и антибиотики (пенициллин, стрептомицин, хлортетрациклин, окситетрациклин, хлоромидетин).

**Профилактика** обеспечивается социальными изменениями, которые устранили в СССР и странах народной демократии нищету, безработицу, проституцию, обусловили повышение общекуль-

турного и гигиенического уровня населения, укрепили прочность семьи и улучшили быт.

В Советском Союзе эта болезнь с 1951 г. ликвидирована.

К семейству Brucellaceae принадлежит возбудитель венерической (язвенной) гранулемы Донована, вызываемой *Granulomatobacterium granulomatosis*. Микроб представляет собой неподвижную, граммотрицательную, полиморфную палочку длиной 1—2 мк и шириной 0,5—0,7 мк; в организме больных людей образует капсулу. Поражаются главным образом половые органы, кожа паховых участков, промежность с образованием долго не заживающих язв. Болезнь протекает хронически, встречается в тропических странах.

#### ЭШЕРИХИИ, САЛЬМОНЕЛЛЫ, ШИГЕЛЛЫ

Семейство Enterobacteriaceae включает 6 родов и большое количество видов — постоянных обитателей кишечника животных и человека, а также возбудителей токсикоинфекций, паратифов, брюшного тифа и дизентерии.

Их относят к классу Schizomycetes, порядку Eubacteriales. Эти бактерии объединены общими генетическими связями и на протяжении длительного периода времени претерпели значительную эволюцию.

По характеру взаимоотношений с макроорганизмом из этого семейства бактерий наибольшее значение имеют для практики род *Escherichia*, в который входят нормальные обитатели толстого отдела кишечника, обычно сапрофиты (комменсалы); типичным представителем этого рода является *Escherichia coli*; род *Salmonella*, объединяющий патогенные виды микробов для животных и человека; возбудители токсикоинфекций, паратифов, брюшного тифа; род *Shigella*, включающий возбудителей дизентерии.

Кишечно-тифо-паратифозные и дизентерийные бактерии характеризуются общими признаками: они представляют собой палочки с закругленными концами размером 0,3—0,8 мк в ширину и 1,5—4 мк в длину, не образуют спор, граммотрицательны, являются аэробами и факультативными аэробами.

Ферментативная способность у них различна. Кишечная палочка отличается более выраженной биохимической активностью от патогенных видов (сальмонелл брюшного тифа, паратифов А, В и др.).

Дифференциацию кишечно-тифо-паратифозных и дизентерийных бактерий производят по целому ряду признаков: подвижности, ферментации углеводов, образованию индола и сероводорода, а также по антигенным свойствам, выявляемым в серологических реакциях с заведомо известными видоспецифическими и типоспецифическими агглютинирующими сыворотками.

#### ESCHERICHIA COLI

Микроб был выделен из испражнений Т. Эшерихом в 1885 г. *E. coli* — обитатель толстого кишечника человека и млекопитающих животных, она также содержится в кишечнике птиц, рыб, рептилий, амфибий и насекомых. Выделяясь в изобилии с испражнениями, кишечная палочка с постоянством обнаруживается и во внешней среде (почва, вода, предметы).

**Морфология.** *E. coli* по морфологии (рис. 91, а) соответствует обычно характеристике бактерий семейства Enterobacteriaceae (данной выше); отличается полиморфизмом, имеются подвижные и неподвижные типы.

**Культивирование.** *E. coli* — аэроб и факультативный аэроб, оптимальная температура роста 30—37°, рН 7,2—7,5, хорошо размножается и при комнатной температуре на обычных средах, растет при температуре 10 и 45° в первые 2 суток. Кишечная палочка холоднокровных культивируется при температуре 29—37°, при 42—43° ее рост задерживается.

На мясо-пептонном агаре развивается в виде слабо выуклых полупроз-

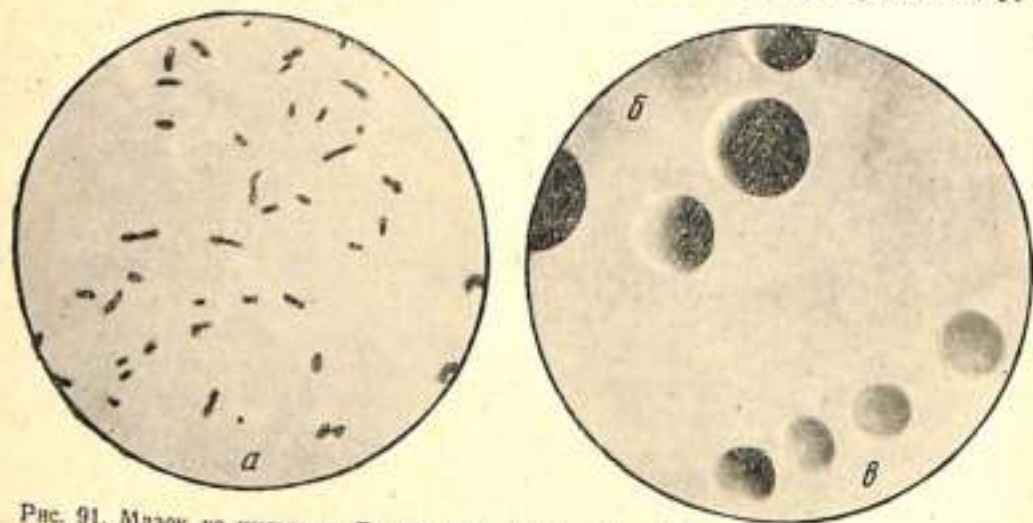


Рис. 91. Мазок из культуры *E. coli* (а), колонии *E. coli* (б), колонии шигелл (в).

рачных сероватых колоний (рис. 91, б), в бульоне вызывает диффузное помутнение с образованием осадка.

На дифференциальных средах в зависимости от их состава кишечная палочка образует различного цвета колонии (рис. 92, 1<sup>а</sup>, 92, 3<sup>а</sup>).

**Ферментативные свойства.** *E. coli* желатину не разжижает, образует индол и сероводород, восстанавливает нитраты в нитриты, ферментирует с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, лактозу, мальтозу, маннит, арабинозу, галактозу, ксилозу, рамнозу, непостоянно сахарозу, раффинозу, дульцит, салицин, глицерин, свертывает молоко.

Имеются варианты кишечной палочки, ферментирующие сахарозу, не образующие индола, не имеющие жгутиков, не ферментирующие лактозу.

**Токсикообразование.** Некоторые штаммы кишечной палочки являются условно патогенными, они содержат глицидо-липидо-протеидный комплекс, с которым связана их токсичность, ан-

тигенность и иммуногенность. Ряд штаммов обладает гемолитическими свойствами. Кроме эндотоксинов, в патогенных культурах обнаружены термолабильные нейротропные экзотоксины. Они накапливаются в бульонных культурах на 2—4-й день роста, в то время как эндотоксины появляются после 20-дневного культивирования. Из патогенных штаммов были выделены гемотоксины и пирогенные вещества, протеназы, дезоксирибонуклеазы, уреазы,

фосфатаза, гиалуронидаза, декарбоксилазы аминокислот.

**Антигенная структура.** *E. coli* характеризуется разнообразием и резко выраженной индивидуальностью. В некоторых штаммах наряду с Н- и О-антигенами выявлены и другие антигены: поверхностный соматический (оболочечный) К-антиген, который содержит термолабильные L-, В- и Vi-антигены и термостабильные А- и М-антигены.

Каждая группа антигена в свою очередь состоит из нескольких антигенов, обозначаемых арабскими цифрами. Например, О-группа имеет 137 антигенов, К-группа — 79, Н-группа — 40 и т. д. На основании антигенной структуры выводится антигенная формула, которая дает полное представление об антигенных свойствах штамма. Например, один из наиболее распространенных штаммов обозначается O111:В4.

Под влиянием фаговой конверсии и рекомбинаций кишечная палочка изменяет и свои антигенные свойства.

Отмечено, что у людей, больных дизентерией, брюшным тифом, паратифами, кишечная палочка приобретает свойства агглютинироваться дизентерийными, брюшнотифозными, паратифозными А и В агглютинирующими сыворотками (см. парагглютинация, стр. 149).

Все эти изменения представляют не только теоретический интерес, но и большое практическое значение в лабораторной диагностике кишечных инфекций.

**Классификация.** В род *Escherichia* входят *E. coli*, *E. freundii*, *E. intermedia* и др. *E. coli* включает несколько вариантов, которые дифференцируются по культуральным и биохимическим признакам. Ф. Кауфман установил 25 О-групп, способных вызывать у человека различные заболевания.

Среди *E. coli* установлено около 50 фаготипов, которые используются в лабораторной диагностике для дополнительной характеристики выделенных штаммов.

**Резистентность.** *E. coli* во внешней среде сохраняется месяцами. Она более устойчива к воздействию физических и химических факторов внешней среды, чем тифозные и дизентерийные бактерии. Кишечная палочка сравнительно быстро погибает от действия всех применяемых в дезинфекции методов и препаратов, температура 55° убивает ее в течение 1 часа, 60° — через 15 минут; чувствительна к бриллиантовому зеленому.

Кишечная палочка используется в качестве тест-объекта при оценке методов дезинфекции и дезинфицирующих веществ, а также при титрации некоторых антибиотиков.

**Патогенность для животных.** Патогенные штаммы кишечной палочки вызывают тяжелые заболевания с очень высокой смертностью у телят-сосунков.

При парентеральном введении культуры кроликам, морским свинкам, белым мышам у них развивается токсико-септический процесс, приводящий к гибели животных.

**Патогенез и заболевания у человека.** Среди *E. coli* имеются патогенные штаммы; выявлен целый ряд серотипов О-группы: 25, 26, 44, 55, 75, 86, 111, 112, 114, 119, 124, 125, 127, 128, 145 и др., являющихся возбудителями колиэнтеритов у детей.

Колиты протекают остро, с высокой температурой (38—39°), часто с сильным метеоризмом, нередко рвотой, поносами и общим токсикозом. Встречаются колиэнтериты обычно у детей первого года жизни.

Заражение происходит от больных детей или носителей. Патогенные штаммы кишечной палочки могут находиться на различных предметах. Предполагают, что колиэнтериты передаются не только как типичные кишечные инфекции, но и через дыхательные пути капельным и пылевым путем.

Патогенез колиэнтеритов зависит исключительно от состояния организма. У недоношенных и детей первых месяцев жизни бактерицидность крови по отношению к патогенным серотипам кишечной палочки значительно ниже, чем к непатогенным. В механизме сопротивляемости против патогенных штаммов большое значение имеет реактивность ребенка в момент инфицирования. Патологический процесс развивается главным образом в тонких кишках. Более вероятно, что слизистая оболочка тонкого кишечника подвергается преимущественно воздействию термолабильных токсических веществ.

*E. coli* может вызывать у взрослых колибактериозы (перитонит, менингит, энтерит, токсикоинфекции, цистит, пиелит, пиелонефрит, ангиохолит, сальпингофорит, аппендицит, отиты, послеродовой сепсис и др.). Переутомление, истощение, перенесение инфекционных заболеваний способствуют развитию различных заболеваний, обусловленных *E. coli*. В ряде случаев она является причиной пищевых отравлений.

**Иммунитет.** У лиц, перенесших заболевания, вызванные патогенными штаммами кишечной палочки, вырабатывается типоспецифический иммунитет.

Патогенные штаммы кишечной палочки имеют большое количество различных серотипов, которые не образуют перекрестного иммунитета, вследствие чего возможны повторные заболевания.

Некоторые разновидности кишечной палочки содержат ингибиторные вещества — колицины (см. стр. 103), обладающие антагонистическими свойствами по отношению к патогенным микробам кишечной группы; их используют в качестве лечебных и профилактиче-

ских препаратов (штамм «мутафтор», *E. coli* M<sub>17</sub> и др.).

Кроме того, кишечная палочка и другие нормальные обитатели кишечника синтезируют различные витамины (К<sub>2</sub>, Е и группы В), необходимые для организма человека. Отмечено, что различные штаммы кишечной палочки задерживают рост туберкулезных микобактерий. Угнетение кишечной палочки и других сочленов биоценоза может привести к тяжелому хроническому заболеванию — дисбактериозу.

**Лабораторная диагностика.** Для лабораторного исследования при колиэнтеритах служат испражнения больных, отделяемое зева и носа, трупный материал (кровь, желчь, печень, селезенка, легкие, содержимое тонкого и толстого кишечника, гной), вода, пищевые продукты, смывы с предметов и рук персонала родильных домов, больниц, молочных кухонь. Посев испражнений делают по возможности немедленно после его взятия. Отделяемое из зева или носа берут стерильным тампоном. Кусочки трупного материала помещают в отдельные стерильные банки.

Посев исследуемого материала производят на плотные питательные среды (Эндо, Левина), параллельно делают посевам для выделения тифо-паратифозной и дизентерийной группы бактерий на среды Плоскирева и висмут-сульфит агар. При подозрении на септический процесс сеют кровь в бульон, затем пересевают на плотную среду. При напересеивании процесса для исследования гноя, помещают его в стерильную сухую посуду, затем делают посевам на дифференциальные среды Эндо или Левина, выделяют чистую культуру, которую идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим, серологическим и биологическим свойствам. Некоторые серотипы (O124) вызывают заболевания, сходные по клинической картине с дизентерийными.

**Лечение.** Больным колиэнтеритами назначают антибиотики (тетрациклин с витаминами С, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, неомидин, хлортетрациклин, окситетрациклин, левомицетин), биопрепараты (коли-аутомолочнокислые продукты по Мечникову, препараты Перетца), а также принимают меры против токсикоза путем

вливания физиологических растворов с глюкозой.

**Профилактика.** В предупреждении заболеваний, вызванных патогенными серотипами кишечной палочки, особое внимание обращается на раннее выявление больных колиэнтеритами, их госпитализацию и рациональное лечение. Необходимо систематически обследовать работников детских учреждений и матерей детей, больных диспепсией. Большое значение в профилактике колиэнтеритов имеет соблюдение санитарно-гигиенического режима в детских учреждениях, на молочных кухнях, в родильных домах и яслях, защита воды и пищевых продуктов от загрязнения их фекальными массами, борьба с мухами, систематическое повышение санитарно-гигиенической культуры населения.

**Санитарное значение *E. coli*.** Кишечная палочка чрезвычайно широко распространена в природе. Ее можно обнаружить в почве, воде, пищевых продуктах, на различных предметах. *E. coli*, следовательно, является индикатором фекального загрязнения внешней среды.

Обнаружение кишечной палочки имеет большое значение в определении санитарного показателя фекального загрязнения воды, продуктов, почвы, напитков, предметов, смывов с рук. Степень загрязнения воды, почвы, пищевых продуктов определяют по количеству или коли-индексу, понятие о которых дано в общей части (см. стр. 70). фекальное загрязнение предметов обихода — по качественному определению наличия кишечной палочки.

#### САЛЬМОНЕЛЛЫ БРЮШНОГО ТИФА И ПАРАТИФОВ

Возбудитель брюшного тифа (*Salmonella typhosa*) открыт в 1880 г. К. Эбертом, выделен в чистой культуре в 1884 г. Г. Гаффки. Гемокультура была получена в 1887 г. А. В. Вильчуром.

В 1896 г. Ш. Ашар и Р. Бансод высеяли из мочи и гноя больных людей с клинической картиной брюшного тифа паратифозные В бактерии. Возбудитель паратифа А (*Salmonella paratyphi*) был подробно изучен в 1902 г. А. Брюном и Х. Кайзером, возбудитель паратифа В

(*Salmonella schottmuelleri*) — в 1900 г. Г. Шоттмюллером.

**Морфология.** Брюшнотифозные сальмонеллы по морфологии соответствуют общей характеристике семейства *Enterobacteriaceae* (см. стр. 213) (рис. 93, а); большая часть штаммов подвижна, количество жгутиков у них колеблется от 8 до 20, возможно, что жгутики образуют различное число пучков (рис. 93, б).

Сальмонеллы паратифов по форме, величине, характеру жгутиков и тинкториальным свойствам не отличаются от брюшнотифозных.

Брюшнотифозные сальмонеллы подвержены индивидуальной и внутривидовой изменчивости. Под влиянием дез-

или бледно-розовые колонии, на среде Левина с розином и метиленовым синим — прозрачные синеватые, на среде Дригальского с лакмусом — полупрозрачные голубоватые и на висмут-сульфит агаре — черные блестящие колонии (см. рис. 92, 2).

Паратифозные А сальмонеллы на питательных средах (Плоскирева, Эндо и др.) образуют колонии, сходные с брюшнотифозными (рис. 94, 1).

Колонии паратифозных В сальмонелл более грубые, после суточного роста в термостате и последующего выдерживания в течение нескольких дней при комнатной температуре по периферии их возникают слизистые валки (рис. 94, 2), что является характерным



Рис. 93. Мазок из культуры (а), клетка со жгутиками (б), колония *Salmonella typhosa* (в).

инфицирующих веществ, облучения, бактериофага и воздействия других факторов внешней среды сальмонеллы брюшного тифа изменяются по величине и форме. Они могут стать кокковидными или длинными (8—10 мк) и даже нитевидными.

**Культивирование.** Брюшнотифозные и паратифозные сальмонеллы — аэробы и факультативные аэробы, температурный оптимум 37°, могут расти и при температуре 15—41°. Культивируются на обычных средах при pH 6,8—7,2. На мясо-пептонном агаре брюшнотифозная сальмонелла образует полупрозрачные нежные колонии (рис. 93, в), которые меньше колоний кишечной палочки, на желатине колонии имеют форму виноградных листьев. На скошенном агаре через 18—20 часов появляется влажный, прозрачный налет, без пигмента, в бульоне — равномерное помутнение.

На средах Плоскирева и Эндо сальмонеллы брюшного тифа и паратифов образуют полупрозрачные, бесцветные

культуральным дифференциальным признаком.

**Ферментативные свойства.** Брюшнотифозные сальмонеллы желатину не разжижают, индола не образуют, но продуцируют сероводород, восстанавливают нитраты в нитриты, молоко не свертывают, на лакмусовом молоке дают слабое порозовение, среду Ротберга не изменяют.

Сальмонеллы брюшного тифа ферментируют с образованием кислоты глюкозу, маннит, мальтозу, левулезу, галактозу, раффинозу, декстрин, глицерин, сорбит, инозит и ксилитозу.

Паратифозные сальмонеллы ферментируют углеводы с образованием кислоты и газа; они отличаются и по другим признакам (табл. 11). В естественных условиях брюшнотифозные сальмонеллы встречаются в виде двух типов: ксилитозоположительных и ксилитозоотрицательных.

В процессе диссоциации сальмонеллы брюшного тифа переходят из S-форм

Дифференциация сальмонелл брюшного тифа, паратифов, шигелл и E. coli

Таблица 11

Название вида	Подвижность	Ферментация					Окисление	
		глицерин	лактоза	малтоза	маннит	сахароза	индол	сероводород
<i>S. typhosa</i>	+	—	К	К	К	—	—	+
<i>S. paratyphi</i>	+	—	КГ	КГ	КГ	—	—	—
<i>S. schottmuelleri</i>	+	—	КГ	КГ	КГ	—	—	—
<i>Sh. flexneri</i>	—	—	К	К±	К±	—	±	—
<i>Sh. sonnei</i>	—	К через 48 часов	К	К	К	—	±	—
<i>E. coli</i>	+	КГ	КГ	КГ	КГ	К через 48 часов ±	±	+

Условные обозначения: К — образование кислоты; КГ — образование кислоты и газа; + подвижность; — отсутствие ферментации углеводов и образование индола и сероводорода; ± ферментация сахарозы и образование индола происходит не всегда.

в R-формы, причем этот переход сопровождается утратой соматического O-антигена, наиболее полноценного и в иммуногенном отношении; часто, но не всегда, утрачивается и Vi-антиген.

Имеются исследования, подтверждающие наличие у брюшнотифозных сальмонелл экзотоксических веществ, инактивирующихся под влиянием света, воздуха, тепла (80°),

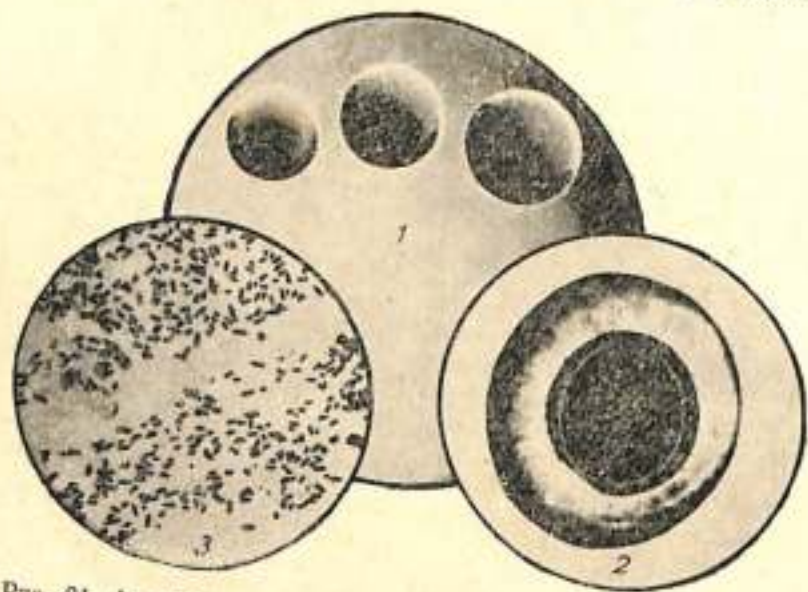


Рис. 94. 1 — колонии *Salmonella paratyphi*; 2 — колонии *Salmonella schottmuelleri*; 3 — мазок из культуры *Salmonella enteritidis*.

**Токсинообразование.** Брюшнотифозные сальмонеллы содержат в своем составе глицидо-липидо-протеидные комплексы. Эндотоксин может быть получен методом экстракции взвеси микробов трихлоруксусной кислотой, термостабилен, выдерживает температуру 120° в течение 30 минут, характеризуется высокой специфичностью в реакции, выраженными токсическими и антиген-

энтеротропного токсина фосфатазы и пирогенных субстанций. **Антигенная структура.** Брюшнотифозные сальмонеллы обладают жгутиковым термолабильным H-антигеном, соматическими термостабильными O- и Vi-антигенами. Все три антигена наделены способностью вызывать в организме выработку специфических антител: H-, O-, Vi-агглютининов. H-агглютинины

обуславливают крупнохлопчатую, O- и Vi-агглютинины — мелкозернистую агглютинацию.

Антигены отличаются различной чувствительностью к химическим веществам. O-антиген разрушается от действия формалина, но не изменяется под влиянием слабых растворов фенола. H-антиген, наоборот, не изменяется под влиянием формалина, но разрушается от воздействия фенола.

Выращивание брюшнотифозных сальмонелл на агаре, содержащем фенол 1:1000, сопровождается утратой после нескольких пассажей H-антигена. Под влиянием спирта H-антиген также разрушается. Этими методами получают в чистом виде O-антиген. H-антиген извлекают путем обработки бактериальной взвеси формалином или использованием бульонной культуры, в которой имеется большое количество жгутиковых веществ. Иммунизацией H- и O-антигенами получают соответствующие агглютинирующие сыворотки.

Большой теоретический интерес и практическое значение имеет открытие Vi-антигена, который был выделен из вирулентных брюшнотифозных сальмонелл.

Vi- и O-антигены находятся в теле сальмонелл, они расположены на поверхности бактериальной клетки. Предполагают, что Vi-антиген расположен в виде изолированных участков, более поверхностно, чем O-антиген. Наличие Vi-антигена препятствует агглютинации сальмонелл O-сыворотками, утрата Vi-антигена сопровождается восстановлением O-агглютинабельности. Брюшнотифозные сальмонеллы, содержащие Vi-антиген, не агглютинируются O-сыворотками. Путем истощения H- и O-антигенами брюшнотифозных сывороток, полученных иммунизацией животных свежее выделенными сальмонеллами, можно получить Vi-агглютинирующую сыворотку.

Vi-антиген является лабильным веществом, он исчезает при выращивании микробов в питательных средах при добавлении к ним фенола, а также в условиях низкой (20°) или высокой (40°) температуры, полностью разрушается от кипячения в течение 10 минут и действия фенола, частично изменяется от воздействия формалина и температуры 60° в течение 30 минут.

Установлено, что содержание Vi-антигена в культурах варьируется, одни штаммы содержат Vi-антиген в больших, другие — в малых количествах.

Ф. Кауфман все сальмонеллы, содержащие Vi-антиген, подразделяет на три группы: 1) чистые Vi-формы с высоким содержанием Vi-антигена; 2) чистые W-формы, не содержащие Vi-антигена; 3) переходные V- и W-формы, содержащие Vi-антиген и агглютинирующиеся O-сывороткой. У паратифозных сальмонелл выявлены общие антигены с изоантигенами эритроцитов человека.

**Классификация.** Брюшнотифозные, паратифозные сальмонеллы и возбудители токсиконфекций на основании антигенной структуры и других признаков объединены в род *Salmonella* (название было дано в честь бактериолога Д. Салмона).

Сальмонеллы брюшного тифа, паратифов A и C, отчасти и паратифа B строго адаптированы к человеку. В начале XX века было известно 10 серотипов, сейчас их 1200, в СССР более 100.

Ф. Кауфман и П. Уайт классифицировали тифо-паратифозные сальмонеллы по антигенной структуре на ряд групп и установили 45 соматических O-антигенов. Так, например, брюшнотифозная сальмонелла (группа D) содержит три различных O-антигена — 9, 12 и Vi (табл. 12). Паратифозная сальмонелла A является единственным представителем группы A, паратифозная сальмонелла B относится к группе B. Ф. Эндрюс доказал, что жгутиковый H-антиген неоднороден — он состоит из двух фаз: первой, или специфической, агглютинирующей специфической видовой сывороткой, и второй, или неспецифической, фазы, агглютинирующей не только видовой, но и групповой сывороткой. Сальмонеллы, имеющие две фазы H-антигена, называются двухфазными в отличие от монофазных, имеющих только специфической H-антиген.

Кроме того, были обнаружены разновидности, образующие желтый пигмент, а также карликовые штаммы. По отношению к Vi-фагу у брюшнотифозных сальмонелл установлено 56 типов, у паратифозных B—H, у паратифозных A — 7.

**Резистентность.** Во льду брюшнотифозные и паратифозные A и B сальмо-



Серологическая классификация бактерий рода *Salmonella*

Таблица 11

Группа и вид (штам)	Антигенная структура			Группа и вид (штам)	Антигенная структура		
	гемолитический антиген	антикинетический антиген			гемолитический антиген	антикинетический антиген	
		фаза первая	фаза вторая			фаза первая	фаза вторая
Группа А							
<i>S. paratyphi</i>	1,2,12	a	—	<i>S. thompson</i>	6,7	k	1,5
Группа В				<i>S. duesseldorf</i>	6,8	Z <sub>1</sub> , Z <sub>21</sub>	—
<i>S. schottmuelleri</i>	1,4,5,12	b	1,2	<i>S. newport</i>	6,8	e, h	1,2
<i>S. abony</i>	1,4,5,12	b	e, n, x	<i>S. albanus</i>	(8), 20	Z <sub>1</sub> , Z <sub>21</sub>	—
<i>S. typhimurium</i>	1,4,5,12	b	1,2	Группа D (I)			
<i>S. stanley</i>	4,5,12	i	1,2	<i>S. typhosa</i>	9,12, Vi	d	—
<i>S. heidelberg</i>	4,5,12	d	1,2	<i>S. enteritidis</i>	1,9,12	g, m	—
<i>S. abortusovis</i>	4,12	r	1,2	<i>S. dublin</i>	1,9,12	g, p	—
<i>S. abortusovis</i>	4,12	—	e, n, x	<i>S. rostock</i>	9,12	g, p, u	—
<i>S. abortusovis</i>	1,4,12,27	c	1,6	<i>S. moscow</i>	1,9,12	g, q	—
Группа С (1,2)		b	e, n, x	<i>S. gallinarum</i>	1,9,12	—	—
<i>S. hirschfeldii</i>	6,7, Vi	c	1,6	Группа E (1,3)			
<i>S. choleraesuis</i>	6,7	c	1,5	<i>S. london</i>	3,10	i, v	1,6
<i>S. typhisuis</i>	6,7	c	1,5	<i>S. anatum</i>	3,10	e, h	1,6
				<i>S. harringtonburg</i>	(3), (15), 34	Z, 10	1,6

неллы сохраняются в течение нескольких месяцев, в почве, загрязненной испражнениями и мочой больных или носителей, — до 3 месяцев, в масле, сыре, мясе, хлебе — 1—3 месяца, в почве, фекальных массах и воде — несколько недель, на овощах и фруктах — 5—10 суток. Они хорошо переносят высушивание и могут длительно сохраняться в высушенных фекалиях. В загрязненной воде вследствие большого количества микробов — сапрофитов и наличия веществ, губительно действующих на патогенные микроорганизмы, сальмонеллы погибают довольно быстро (через 3—5 дней).

Сальмонеллы брюшного тифа и паратифов чувствительны к нагреванию, при температуре 56° они погибают в течение 45—60 минут, при кипячении за несколько секунд, от растворов фенола, хлорной извести и хлорамина гибнут через несколько минут. Присутствие в воде активного хлора в дозе 0,5—1 мг на 1 л обеспечивает надежное обезвреживание воды в отношении брюшнотифозных и паратифозных сальмонелл.

**Патогенность для животных.** Животные в естественных условиях брюшным тифом и паратифами не болеют. Следовательно, эти заболевания являются антропонозными. При парентеральном введении микробов у животных разви-

ваются септицемия и интоксикация, при пероральном заражении заболевание не наступает. И. И. Мечников, А. М. Безредка при энтеральном заражении обезьян (шимпанзе) воспроизвели у них заболевание, сходное с брюшным тифом у человека.

**Патогенез и заболевание у человека.** Первичным местом локализации возбудителей является пищеварительный тракт; заражение происходит через рот. Патогенез брюшного тифа и паратифов характеризуется циклической и развитием определенных патофизиологических изменений.

После внедрения брюшнотифозных сальмонелл в клетки слизистой кишечника проходит определенный срок, в течение которого развиваются воспалительные явления в солитарных фолликулах и пейеровых бляшках нижнего отдела тонкого кишечника.

Вследствие резкого снижения задерживающей функции лимфатического аппарата тонкого кишечника сальмонеллы проникают в кровь, под влиянием бактерицидных веществ которой они частично разрушаются с образованием эндотоксинов. При бактериемии происходит наводнение организма бактериями, которые проникают в лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, печень и другие органы. Этот период сопро-

вождается начальными признаками болезни и длится 7 суток.

Во вторую неделю болезни в пейеровых бляшках происходит накопление эндотоксинов и всасывание их в кровь, что приводит к развитию интоксикации. Общая картина болезни характеризуется тифозным состоянием, изменением терморегуляции, расстройством со стороны центральной и вегетативной нервной системы, нарушением сердечно-сосудистой деятельности и другими изменениями.

На 3-й неделе болезни тифозные бактерии из желчных протоков и лимфонозных желез поступают в большом количестве в кишечник, часть из них выделяется вместе с испражнениями наружу, часть же проникает снова в пейеровы бляшки и солитарные фолликулы, сенсibilизированные под влиянием первичного воздействия на них сальмонелл. В результате развивается состояние гиперергии с образованием язвенных процессов. Наиболее резко выраженные изменения возникают в области пейеровых бляшек и солитарных фолликулов, в результате чего могут возникнуть прободение кишечника и перитонит.

Под влиянием тифо-паратифозных сальмонелл и продуктов их жизнедеятельности со 2-й недели происходит образование антител и усиление фагоцитарной реакции, которые к 5—6-й неделе болезни достигают своего максимума.

Клиническое выздоровление и освобождение организма от патогенных бактерий не совпадают. В течение первых недель после выздоровления значительная часть реконвалесцентов становится носителями, у 3—5% переболевших носительство остается в продолжение многих месяцев и лет, иногда на всю жизнь. Основной причиной носительства является воспалительный процесс в желчном пузыре (холецистит) и печени, в которых микробы находят для себя благоприятную среду и могут длительно там сохраняться и размножаться.

Кроме того, тифо-паратифозные сальмонеллы могут поражать почки и мочевого пузыря, вызывать явления пиелита или цистита. Это состояние обусловлено выделением бактерий с мочой. После заметного улучшения через 1—2—3 недели могут развиваться реци-

дивы, которые являются следствием пониженной иммунологической активности человеческого организма и, следовательно, слабой выработки иммунитета.

Вариабельность течения брюшного тифа от тяжелых смертельных до легких амбулаторных форм не позволяет по клиническим признакам точно дифференцировать брюшной тиф от паратифов и других заболеваний. Решающее значение в диагностике этих инфекций принадлежит лабораторным исследованиям (см. табл. 11). В настоящее время брюшной тиф из эпидемического заболевания стал спорадическим, протекает легче и редко дает осложнения. Смертность от брюшного тифа в СССР по сравнению с 1913 г. снизилась в 100 раз.

Заболевания, вызываемые паратифозными сальмонеллами, не отличаются от брюшного тифа. Инкубационный период и продолжительность болезни при паратифозных заболеваниях несколько короче, чем при брюшном тифе.

**Иммунитет.** У лиц, перенесших брюшной тиф и паратифы, вырабатывается относительно прочный иммунитет, иногда бывают рецидивы и повторные заболевания. Применение с лечебной целью антибиотиков снижает иммуногенные функции возбудителей, которые быстро изменяются, утрачивают O- и Vi-антигены.

В иммунитете при брюшном тифе и паратифах наряду с гуморальными и фагоцитарными механизмами защиты определенное значение придает барьерной функции ретикуло-эндотелиальной системы, а также иммунитету, обеспечивающему восстановление нарушенных функций организма.

**Лабораторная диагностика.** На основе данных о патогенезе брюшного тифа и паратифов была построена и разработана современная лабораторная диагностика этих заболеваний.

1. **Выделение гемокультуры.** В первые дни болезни тифо-паратифами наблюдается бактериемия, поэтому для выделения культуры производят посев крови в количестве 10—15 мл (на 2-й неделе болезни — 15—20 мл, на 3-й — 30—40 мл) на 100, 150, 200 мл 10% желчного бульона; посева помещают в термостат при 37°, на 2-е сутки делают пересев на одну из дифференциальных сред (Плоски-

рева, Эидо, Левина) или простой мясо-пептонный агар.

Выделенную культуру идентифицируют посевом в «пестрый» ряд (см. табл. 11) и постановкой реакции агглютинации; последнюю ставят или на стекле с монорецепторными сыворотками, или в пробирках с очищенными видовыми сыворотками.

**2. Серологический метод.** На 2-й неделе в крови накапливается достаточное количество агглютининов, наличие которых выявляют реакцией Видала. Ее ставят с брюшнотифозными и паратифозными А и В диагностикумами. Следует учитывать возможность снижения титра реакции у лиц, леченных антибиотиками. Реакцию считают положительной в разведении сыворотки больного 1 : 200 и выше.

Реакция Видала может быть положительной не только у больных, но и у переболевших и привитых, поэтому для постановки этой реакции применяют диагностикумы из О- и Н-антигенов. У привитых и переболевших длительное время сохраняются Н-агглютинины, у больных в разгаре болезни находят О-агглютинины.

При брюшном тифе и паратифах реакция агглютинации может иногда носить групповой характер, так как сыворотка больного содержит агглютинины не только против специфических, но и групповых антигенов, встречающихся у других микробов. В таких случаях у больных повторно берут кровь через 5—6 дней и ставят реакцию Видала. Нарастание титра агглютининов облегчает установление лабораторного диагноза. В некоторых случаях, когда титр сыворотки повышается в одинаковой степени с несколькими антигенами, прибегают к выявлению отдельно О-, Н- и Vi-агглютининов.

В диагностике брюшнотифозного носительства используют реакцию Vi-агглютинации, которую ставят с инaktivированными при температуре 56° в течение 30 минут сыворотками в разведениях 1 : 10—1 : 80 и Vi-диагностикумами. Лица, давшие положительные реакции Vi-агглютинации, подвергают микробиологическому обследованию для выделения брюшнотифозных сальмонелл из желчи, испражнений и мочи. Наилучший результат получается от применения Vi-гемагглютинации.

Для быстрой ориентировочной серологической диагностики брюшного тифа и паратифов применяют метод агглютинации по Ноблю и на стекле по Мишкевичу — Брумиту. В последнем случае взвесь бактерией агглютинируется в капле неразведенной крови, нанесенной на предметное стекло.

**3. Выделение чистой культуры из испражнений и мочи** производят в течение 1-й, 2-й и 3-й недели болезни, высевая материал в желчный пузырь, среду Мюллера, на среду Плоскирева или висмут-сульфит агар. Методика такая же, как и при исследовании крови.

Для выделения тифо-паратифозных сальмонелл из воды, сточных вод, молока и испражнений здоровых лиц рекомендованы элективные среды, которые слабо подавляют рост патогенных штаммов тифо-паратифозных сальмонелл и довольно сильно задерживают развитие сапрофитной микрофлоры.

В диагностике брюшного тифа и паратифов применяют реакцию нарастания титра фага. Она основана на способности специфического (индикаторного) фага размножаться только при контакте с гомологичными сальмонеллами.

Увеличение количества корпускул фага в опытной пробирке по сравнению с контрольной свидетельствует о наличии в исследуемом материале бактерий, гомологичных примененному фагу. Эта реакция является высокочувствительной и специфичной, она позволяет обнаружить за 11—22 часа сальмонеллы в различных субстратах без выделения их в чистой культуре.

Результат считается положительным, если в опытной пробирке увеличенное количество корпускул будет не менее чем в 5—10 раз больше по сравнению с контрольной.

При выделении неагглютинабельных культур возбудителей брюшного тифа и паратифов реакцию агглютинации ставят с Vi-сыворотками.

В некоторых случаях бактериологическому исследованию подвергают дуоденальное содержимое (при исследовании на носительство), костный мозг, материал из розеол.

Иногда производится фаготипирование тифо-паратифозных сальмонелл. Выделенную культуру определяют с по-

мощью типоспецифических О- и Vi-фагов. Этот метод позволяет выявить источники брюшного тифа и паратифов.

Исследование воды на наличие тифо-паратифозных бактерий производят фильтрованием больших объемов (2—3 л) через мембранные фильтры, которые затем помещают на чашки с висмут-сульфат агаром. Через 1—2 суток при наличии тифозных бактерий появляются колонии черного цвета. Параллельно ставят реакцию нарастания титра фага.

**Лечение.** Больным брюшным тифом и паратифами назначают левомицетин, хлортетрациклин, применение которых значительно снижает тяжесть болезни и уменьшает ее длительность. Большое значение имеет общее неспецифическое лечение (диетическое, симптоматическое). Во избежание рецидивов не следует прекращать лечение после исчезновения бактерий в крови, моче и фекалиях; его следует продолжать до полного клинического выздоровления.

Весьма трудной проблемой является санация носителей тифозных сальмонелл.

**Профилактика.** Общие мероприятия сводятся к обезвреживанию источников болезни путем своевременной диагностики, госпитализации больных, дезинфекции в очагах, к выявлению и лечению носителей. Большое значение в профилактике брюшного тифа и паратифов имеют обезвреживание воды, охрана водосточников от загрязнения, систематическая и высококачественная очистка территории населенных мест, борьба с мухами, защита от них продуктов и воды, мытье рук перед едой и после посещения уборных, систематическая проверка на носительство работников пищеблоков.

В целях специфической профилактики тифозных заболеваний по эпидемиологическим показателям применяют вакцинацию. Вакцины изготовляют в различных вариантах: против брюшного тифа (моновакцина), против брюшного тифа и паратифа В (дивакцина), против брюшного тифа, паратифов А и В (тривакцина).

Хороший результат дают химическая ассоциированная адсорбированная вакцина, неактогенная вакцина, состоящая из Vi-антигена брюшнотифозных сальмонелл и обладающая высо-

кой эффективностью, ее применяют для иммунизации как взрослых, так и детей дошкольного возраста.

В очагах брюшного тифа проводят фагопрофилактику. Вакцинацию применяют в плановом порядке по эпидемиологическим показаниям согласно инструкциям и специальным указаниям санитарно-противоэпидемической службы.

#### САЛЬМОНЕЛЛЫ—ВОЗБУДИТЕЛИ ТОКСИКОИНФЕКЦИИ

В род *Salmonella* входят многие виды и типы бактерий, сходные по морфологическим, культуральным и ферментативным признакам с возбудителем паратифа В.

В 1885 г. в США Д. Сальмоном был выделен микроб *S. choleraesuis*, который долгое время считался возбудителем чумы свиней.

Впоследствии было установлено, что он является спутником возбудителя этого заболевания, а у человека вызывает токсикоинфекцию.

В 1888 г. А. Гертнер во время большой вспышки токсикоинфекции в Саксонии высеял из мяса вынужденно убитой коровы и селезенки умершего человека бактерии *S. enteritidis*. Они оказались патогенными для мышей, морских свинок, кроликов, овец и коз.

В 1896 г. в Бреславле К. Кенше и в 1898 г. в Эртрике Ж. Нобель при пищевых отравлениях обнаружили и получили в чистой культуре *S. typhimurium* (бреславльская палочка).

Из всей большой группы сальмонелл свыше 60 видов и типов являются патогенными для человека, они вызывают пищевые отравления (токсикоинфекции).

**Морфология.** Сальмонеллы по морфологии соответствуют общей характеристике семейства *Enterobacteriaceae* (см. стр. 213) (рис. 94, 3); подвижные, перитрихи.

**Культивирование.** Сальмонеллы — факультативные аэробы; оптимум роста 37°, хорошо растут на обычных питательных средах.

**Ферментативные свойства.** Сальмонеллы не разжижают желатину, не продуцируют индола, большинство видов выделяет сероводород, ферментирует глюкозу, мальтозу, маннит с образованием кислоты и газа.

**Токсикообразование.** Сальмонеллы экзотоксины не образуют, их болезнетворное действие на организм животных и людей связано с эндотоксином, который представляет собой глюкозидо-липидо-протеидный комплекс и характеризуется высокой токсичностью.

**Антигенная структура.** По серологическим признакам, как уже было указано, все сальмонеллы распределяются на 35 групп.

Так, по схеме Кауфмана — Уайта *S. enteritidis* отнесена в группу D, *S. typhimurium* в группу B, *S. choleraesuis* — в группу C.

**Классификация** сальмонелл построена по антигенным (см. табл. 12), культуральным и биологическим признакам.

**Резистентность.** Сальмонеллы сравнительно устойчивы к высокой температуре (60—75°), большим концентрациям поваренной соли и некоторым кислотам. Не погибают в 8—10% растворе уксусной кислоты в течение 18 часов. При комнатной температуре выживают до 75—80 суток. Эндотоксины их могут длительно сохраняться и после варки в толще больших кусков или при недостаточном прожаривании в котлетах и других изделиях.

Характерной особенностью пищевых продуктов, обсемененных сальмонеллами, является то, что в них отсутствуют изменения, обнаруживаемые органолептически.

**Патогенность для животных.** Сальмонеллы — возбудители токсикоинфекций — являются патогенными микроорганизмами, способными вызывать паратиф телат, тиф и паратиф поросят, тиф у кур и белый понос у цыплят, мышинный и крысиный тифы, энтериты у взрослого крупного рогатого скота.

Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы к некоторым сальмонеллам (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. choleraesuis* и др.) белые мыши, у которых как при энтеральном, так и при парентеральном заражении развивается септицемия.

**Патогенез и заболевания у человека.** Основной причиной заболеваний является употребление пищевых продуктов, инфицированных сальмонеллами.

Особенно часто вызывают пищевые отравления мясные продукты, приготовленные без соблюдения правил кулинар-

ной обработки из мяса больных животных, водоплавающей птицы и их яиц. У морских птиц отмечается частое носительство сальмонелл. Инфицированное мясо может произойти прижизненно или постмортально.

В отличие от брюшного тифа и паратифов А и В сальмонеллезные токсикоинфекции являются антропо-зоонозными заболеваниями.

Клинически выраженные формы вызывают *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. heidelberg*, *S. enteritidis*, *S. anatum*, *S. newport*, *S. derby* и др.

Инттоксикация наступает через несколько часов после заражения. В желудочно-кишечном тракте, а также в крови происходит разрушение массы микробов, принятых вместе с пищей, в результате чего освобождается большое количество эндотоксина, который вместе с возбудителем, поступившим с пищевым продуктом, обуславливает интоксикацию.

Установлена высокая инвазионность сальмонеллы; в первые часы заболевания, как правило, возникает бактериемия.

Заболевания по своему течению характеризуются токсикоинфекционными, гастроэнтеритическими, тифо- и холероподобными клиническими проявлениями.

Наиболее высокую заболеваемость сальмонеллезом отмечают летом, особенно среди детей в возрасте от 1 года до 2 лет. Основным резервуаром возбудителей — крупный рогатый скот, свиньи, овцы, домашние птицы и их яйца, грызуны, кошки, собаки, голуби, дикие птицы, рыбы, черепахи, ящерицы и др. Яичные порошки и меланжи заражены сальмонеллами в 30—40%. Из переболевших 2—2,5% остаются носителями сальмонеллы. Заражение возможно не только через пищевые продукты, но и аэрозольным путем, а также через конъюнктиву.

Наряду с типичной сальмонеллезной инфекцией зоонозного характера известны сальмонеллезы, которые возникают в результате заражения от больных людей или носителей. Они встречаются преимущественно среди новорожденных и недоношенных детей. В детских учреждениях, родильных домах, соматических отделениях педиатрических клиник, инфекционных стационарах источ-

никами заражения являются главным образом больные дети, а также носители из взрослых и детей. Сальмонеллезные заболевания у детей проявляются в виде диспепсий, колитов (энтероколитов), брюшного тифа, нередко сопровождаются явлениями септицемии, бактериемии, вызывают затяжные или хронически протекающие заболевания.

**Иммунитет** при сальмонеллезах является малонапряженным и кратковременным. В крови реконвалесцентов на 2-й неделе появляются агглютинины в небольших титрах (1:50—1:400 и реже до 1:800).

**Лабораторная диагностика.** Остатки пищи, смывы с предметов, испражнения, рвотные массы, промывные воды, кровь, моча, органы трупов, собранные самым тщательным образом, изучают в определенной последовательности: вначале производят посева на питательные среды, используемые для диагностики брюшного тифа и паратифов А и В, затем определяют культуральные, серологические и биологические свойства выделенных культур.

Биологическую пробу ставят не только с культурами, но и с остатками пищи, вызвавшей отравление.

Для ретроспективного диагноза на 8—10-й день исследуют кровь на наличие агглютининов путем постановки реакции Видала с диагностическими основными видами возбудителей пищевых токсикоинфекций.

**Лечение** осуществляется антибиотиками — левомецетином, хлортетрациклином, окситетрациклином, тетрациклином. Хорошее действие оказывают промывание желудка, вливание глюкозы и физиологического раствора, сердечные средства.

**Профилактика** сальмонеллезных токсикоинфекций обеспечивается ветеринарно-санитарным надзором за состоянием скота, убойных площадок, предприятий мясной и рыбной промышленности, лабораторным контролем выпускаемой в продажу мясной продукции, стерилизацией условно годного мяса. Медико-санитарная служба выявляет носителей среди работников пищевых предприятий, столовых и других пищевых блоков, контролирует соблюдение санитарного режима на пищевых пред-

приятиях, в магазинах, складах, столовых. Носителей из реконвалесцентов санпируют сальмонеллезным фагом.

Пищевые отравления могут быть вызваны условно патогенными бактериями (*Proteus morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*, *E. coli* и др.).

Из водных вибрионов патогенными для человека свойствами обладает *Vibrio parahaemolyticus*, который вызывает токсикоинфекции среди населения Японии. Этот вибрион непостоянно ферментирует сахарозу и арабинозу, по антигену содержит 12 серотипов. Природным резервуаром парегемолитического вибриона является морская вода побережья Японии, он обсеменяет морскую рыбу и ракообразных, но размножается в них после вылова. Штаммы парегемолитического вибриона, выделяемые от людей, вызывают лизис эритроцитов человека и цитопатическое действие в культуре тканей клеток человека, в то время как штаммы, выделенные из продуктов и морской воды, лишены этих свойств.

## ШИГЕЛЛЫ

Возбудитель дизентерии был описан в 1888 г. А. Шантемесом и Ф. Видалем, в 1891 г. — А. В. Григорьевым. Этот микроб в 1898 г. был подробно изучен К. Шига в Японии и в 1900—1901 гг. В. Крузе в Германии.

В 1900 г. С. Флекснер и Р. Стронг на Филиппинах выделили дизентерийные микроорганизмы с иными свойствами.

В 1904 г. П. Гисс и Ф. Руссель описали дизентерийные бактерии, получившие название бактерий Гисса—Русселя.

В 1904 г. К. Дюваль, в 1907 г. В. Крузе с сотрудниками и в 1915 г. К. Зонне обнаружили дизентерийные микробы, которые ферментировали лактозу.

В 1917 г. одновременно М. И. Штуцер в России и К. Шмитц в Румынии выделили еще один тип дизентерийных микробов.

Затем были открыты и другие возбудители дизентерии.

Согласно Международной номенклатуре, все дизентерийные бактерии объединены в род, получивший название *Shigella*.

Классификация шигелл

Группа	Тип	Под-тип	Группа	Тип	Под-тип	Группа	Тип	Под-тип	Группа	Тип	Под-тип
A Sh. dysenteriae	1		B Sh. flexneri	1	1a, 1b	C Sh. boydii	1			11	
	2			2	2a		2			12	
	3			2	2b		3			13	
	4			3	3a		4			14	
	5			3	3b		5			15	
	6			3	3c		6			Sh. sonnei (подразделяется на 3 биохимических типа — I, II, III)	
	7			4	4a		7				
	8			4	4b		8				
	9			5	x+		9				
	10			6	x-		10				
					y-						

и сравнительно резистентными — Sh. sonnei.

Дизентерийные бактерии могут приобретать устойчивость к лекарственным препаратам (сульфаниламиды, антибиотики), ионизирующим излучением. Получены варианты дизентерийных бактерий Флекснера, обладающие способностью переносить дозу облучения до 1 млн. р. Радиоустойчивые формы имеют скорость роста в 3 раза меньшую, чем исходные.

**Патогенность для животных.** Восприимчивы к дизентерийным бактериям обезьяны, которые заражаются в питомниках от больных людей или носителей; в ряде случаев они могут служить источником инфицирования обслуживающего персонала питомников и зоопарков, однако эпидемиологическая роль обезьян невелика.

При парентеральном заражении кроликов у них развивается интоксикация, приводящая к смертельному исходу. Сильное токсическое действие оказывает внутривенное введение культуры.

У зараженных животных появляются поносы, парезы или параличи конечностей, затем наступает коллапс и смерть.

На вскрытии отмечаются гиперемия слизистой оболочки кишечника, кровоизлияния, некрозы и изъязвления. Зараженные белые мыши погибают в течение первых 4 дней.

При введении культуры вирулентных дизентерийных бактерий в дыхательные пути белых мышей происходит размножение бактерий.

Однако воспроизведение дизентерии на белых мышах не удается. Более чувствительными являются котята и щенята. Морские свинки к дизентерийным

бактериям маловосприимчивы, но при заражении в конъюнктиву глаза у них образуется кератоконъюнктивит, который считается специфическим поражением.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источником инфекции являются люди, больные острой и хронической дизентерией, а также носители. Заражение происходит через рот при употреблении инфицированных пищевых продуктов, воды, через руки, домашних мух и различные предметы, обсемененные бактериями дизентерии. Дизентерийные микробы локализуются в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника, размножаются там обычно без проникновения в кровь. Интоксикация организма обуславливается всасыванием через слизистую оболочку кишечника экзо- и эндотоксинов, образуемых дизентерийными бактериями.

Особенно тяжело протекала дизентерия, вызванная Sh. dysenteriae тип 1. Она сопровождалась явлениями общей интоксикации и глубокими поражениями кишечника, образованием отека, развитием гиперемии и кровавого поноса. В значительной степени отягощают течение болезни лямблии и гельминты, которые являются сочленами паразитоза при дизентерии.

В слизистой оболочке толстого кишечника развивается воспалительный процесс с образованием язв, которые рубцуются, вызывают сужение просвета кишечника и нарушение проводимости.

**Иммунитет.** После перенесенной дизентерии вырабатывается видо- и типоспецифический иммунитет, который является весьма слабым и кратковременным. Поэтому возможны повторные

**Морфология.** Дизентерийные бактерии по морфологии соответствуют характеристике семейства Enterobacteriaceae (см. стр. 213) (рис. 95). Одним из отличительных признаков дизентерийных бактерий от коли-тифо-паратифозной группы является отсутствие у них жгутиков. У некоторых штаммов дизентерийных бактерий Флекснера (см. стр. 29) выявлены бахромки (реснички).

**Культивирование.** Дизентерийные бактерии являются факультативными аэробами, хорошо развиваются на обычных средах с рН 6,7—7,2, оптимальная



Рис. 95. Shigella flexneri.

среда, обладающий термолабильностью, выраженным тропизмом к нервной системе и слизистой оболочке кишечника; его обнаруживают в старых бульонных культурах, в лизатах суточных агаровых культур и высушенных бактериальных клетках.

Внутривенное введение небольших доз экзотоксина вызывает гибель кроликов и белых мышей. У них развиваются диарея, параличи нижних конечностей и коллапс.

Под влиянием дизентерийного экзотоксина вырабатывается соответствующий антитоксин. Остальные типы дизентерийных бактерий растворимых токсинов не образуют. Они содержат вещества глюко-липидо-протеидной природы — эндотоксины, которые входят в гладких вариантах и отсутствуют в шероховатых.

У некоторых штаммов Sh. dysenteriae, Sh. sonnei обнаружены термолабильные вещества, оказывающие нейротропное действие. Они были извлечены из старых культур трихлоруксусной кислотой.

**Антигенная структура.** Бактерии дизентерии подразделяют на 4 группы, внутри которых имеются серотипы. Антигенная структура шигелл связана с наличием соматических O-антигенов и поверхностных K-антигенов.

**Классификация.** Дифференциация дизентерийных бактерий основана на совокупности антигенных (табл. 13) и биохимических признаков.

Дизентерийные бактерии вида Sh. sonnei имеют различные типы, отличающиеся по ферментативной активности, чувствительности к фагам и колицинам.

Основными видами в инфекционном процессе за последние годы являются дизентерийные бактерии Зонне и Флекснера.

**Резистентность.** Дизентерийные бактерии могут в течение 5—14 суток сохраняться во внешней среде: почве, воде, на предметах, продуктах, посуде. Прямой солнечный свет, 1% раствор фенола убивают их через 30 минут, температура 60° — через 10—20 минут. Дизентерийные бактерии быстро погибают в растворах хлорамина и хлорной извести. Наиболее чувствительными к физическим и химическим факторам являются Sh. dysenteriae

температура роста 37°, при 45° не растут. На плотных средах образуют мелкие (1—1,5 мм в диаметре), нежные полупрозрачные колонии (см. рис. 91, в), сходные с колониями бактерий брюшного тифа; на бульоне вызывают диффузное помутнение среды.

**Ферментативные свойства.** Все виды дизентерийных бактерий не разжижают желатину, не продуцируют сероводорода, ферментируют глюкозу с образованием кислоты, за исключением бактерии подвида Ньюкестла, которая ингибирует глюкозу с образованием кислоты и газа. Все они, кроме бактерии Зонне, не ферментируют лактозу. Ферментативные свойства основных возбудителей дизентерии (бактерии Флекснера и Зонне) приведены в табл. 11.

**Токсикообразование.** Некоторые типы Sh. dysenteriae продуцируют экзоток-

и многократные заболевания, иногда переходящие в хроническую форму. Это объясняется, вероятно, тем, что у шигеллы имеется общий антиген с тканевыми антигенами человека.

**Лабораторная диагностика.** Успех лабораторного исследования во многом зависит от правильности взятия испражнений и немедленного посева их на селективно-дифференциальную среду у постели больного с последующей отправкой чашек в лабораторию.

В условиях стационара кал собирают на поверхности бумажной тарелки или салфетки, которые вкладывают в судно, предварительно промытое проточной водой, или лучше, кипятком, высушенное и не содержащее дезинфицирующих веществ.

Наилучшим способом является взятие фекалий ректальной трубкой или тампоном непосредственно из прямой кишки. Посев производят в инфекционном отделении немедленно после взятия испражнений. Отбирают частицы кала, содержащие гной и слизь, и засевают тампоном на чашки со средой Плоскирева, Левина, которые помещают в термостат при 37° на сутки. Выделенную чистую культуру идентифицируют по биохимическим и серологическим данным.

В целях сокращения сроков исследования применяют ускоренный метод диагностики дизентерии. В некоторых случаях ставят пассивную гемагглютинацию, которая относится к ретроспективной диагностике.

В настоящее время нередко встречаются трудности при идентификации атипичных неагглютинабельных культур.

В таких случаях применяют повторные реакции агглютинации с культурой, предварительно прогретой до температуры 100° в течение 30 минут. Агглютинабельность может быть восстановлена после нескольких пересевов или пассажей в 10—20% желчный бульон или на скошенный агар с маннитом и индикатором ВР (смесь водного голубого красителя с розоловой кислотой).

Дизентерийные бактерии, утратившие поверхностный антиген, не агглютинируются специфическими сыворотками и обычно не разлагают мочевины. Специфический антиген сохраняется в глубине бактериальной клетки и его мож-

но выявить при помощи реакции преципитации с полным антигеном.

В ряде случаев природу выделенной культуры можно установить по ее способности лизироваться поливалентным дизентерийным фагом и путем постановки кератоконъюнктивальной пробы на морских свинках.

Для диагностики дизентерии у взрослых и детей применяют аллергическую пробу путем внутрикожного введения 0,1 мл дизентерина (гидролизат дизентерийных бактерий Флекснера или Зонне). Через 24 часа у больных дизентерией на месте введения появляется краснота и папула диаметром от 2 до 3,5 см. Эта реакция не обладает строгой специфичностью. Более подробные данные лабораторной диагностики дизентерии изложены в практическом руководстве.

**Лечение.** Больным назначают антибиотики (тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, левомицетин) и сульфаниламидные препараты, дизентерийный бактериофаг, благодаря применению которых смертность от дизентерии снизилась в несколько раз. При выделении у больных бактерий, устойчивых к обычным антибиотикам, можно рекомендовать неомицин. В целях предупреждения перехода острой формы в хроническую вводят спиртовую вакцину.

Ввиду того что при всех инфекционных болезнях и дизентерии в особенности развивается витаминная недостаточность, назначают высококалорийную пищу с большим содержанием витаминов, что способствует быстрому восстановлению нарушенных функций и повышению иммунологической активности.

**Профилактика.** Борьба с дизентерией обеспечивается проведением комплекса общих мероприятий:

- 1) ранняя и полноценная клиническая, эпидемиологическая и лабораторная диагностика;
- 2) госпитализация или изоляция больных на дому с соблюдением должного режима;
- 3) тщательная дезинфекционная обработка очагов;
- 4) полноценное лечение больных высокоэффективными антибиотиками, химиопрепаратами и иммунопрепаратами;
- 5) наблюдение за очагами и проведение профилактических мероприятий.

## КЛЕБСИЕЛЛЫ (КАПСУЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ)

В семейство Enterobacteriaceae, род *Klebsiella* входят бактерии, обладающие способностью образовывать капсулы как в организме, так и на питательных средах.

**Морфология.** Клебсиеллы представляют собой толстые короткие палочки длиной 2—5 мк и шириной 0,3—1,25 мк с закругленными концами, неподвижные, не образующие спор, располагающиеся чаще попарно, нередко одиночно, обычно окруженные капсулой. Они легко окрашиваются всеми анилиновыми красителями, грамтрицательны.

**Культивирование.** Клебсиеллы — факультативные аэробы, хорошо растут на простых питательных средах с рН 7,2 при температуре 35—37°, крайние границы 12—41°. Обладают способностью синтезировать все необходимые им аминокислоты. На агаре образуют мутные слизистые колонии, в бульоне — интенсивное помутнение.

Особенностью капсульных бактерий является их характерное расположение в юных колониях 2—4-часового роста (рис. 96). Юные колонии исследуют сухой системой (объективом 7) в вырезанных из чашек Петри кусочках агара. Метод агармикроскопии используют для дифференциации капсульных бактерий.

При продолжительном пассировании в 50% желчном бульоне капсульные микробы могут утрачивать капсулу и снова ее приобретать при пассажах через белых мышей. Под влиянием низкой температуры, частых пересевов, фага, химических веществ, желчи, антисыворотки они диссоциируют с образованием S- и R-форм.

**Ферментативные свойства.** Клебсиеллы не разжижают желатин, не продуцируют индола и сероводорода, восстанавливают нитраты в нитриты, разлагают мочевины, молоко сбраживают не всегда. Углеводы расщепляют с образованием кислоты и газа или только кислоты, более или менее постоянно ферментируют глюкозу и маннит.

**Токсинообразование.** Клебсиеллы рас-

творимых токсинов не образуют, их токсичность связана с действием эндотоксина.

**Антигенная структура.** В клебсиеллах содержатся три различных антигена: капсульный (K-антиген), соматический гладкий (O-антиген) и соматический шероховатый (R-антиген). K- и O-антигены являются углеводами, R-антиген — протеином. O-антиген подразделяется на три группы: O-группа 1, O-группа 2, O-группа 3, причем O-груп-

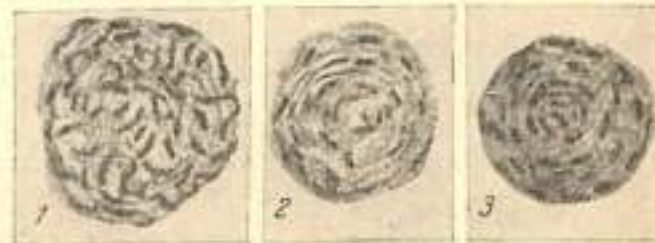


Рис. 96. Юные колонии капсульных бактерий. 1 — *Klebsiella pneumoniae*; 2 — *Klebsiella ozaenae*; 3 — *Klebsiella rhinoscleromatis*.

па 1 имеет общие антигены с кишечной палочкой.

Классификация клебсиелл представлена в табл. 14.

**Резистентность.** При комнатной температуре клебсиеллы сохраняются неделями и месяцами. От нагревания при температуре 65° они погибают в течение часа. Чувствительны к действию растворов хлорамина, фенола, цитраля и других дезинфицирующих веществ.

**Патогенность для животных.** Из экспериментальных животных наиболее восприимчивыми являются белые мыши, которые при явлениях септицемии погибают через 24—48 часов после заражения.

На вскрытии отмечают резкое воспаление и увеличение селезенки и печени. В мазках из органов и крови обнаруживается обилие капсульных бактерий. Патогенность клебсиелл связана с наличием капсулы: бактерии, утратившие способность капсулообразования, становятся непатогенными и при введении их в организм животного быстро подвергаются фагоцитозу.

Таблица 1

Название бактерий	Строение колоний при аэромикрокопии	Рост в желчи или 50% желчном растворе	Ферментация				
			глю-коза	лакто-за	олео-долин	инвер-таза	ами-лаза
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (К. Фридлендер, 1888)	Петлеобразное	+	КГ	КГ	КГ	КГ	КГ
<i>Klebsiella ozaenae</i> (Р. Абель, 1893)	Рассеянно-концентрическое	+	К	К	К	К	К
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> (С. Фраш, Н. Волкович, 1882)	Концентрическое	-	-	-	К	К	К
<i>Aerobacter aerogenes</i> (М. Бейерник, 1900)	Террасовидное	+	КГ	КГ	КГ±	КГ	КГ

Условные обозначения: К — кислота; КГ — кислота и газ; + — рост в желчи; — не ферментирует, не растет.

**Патогенез и заболевание у человека.** Наибольшее значение в патологии человека имеют три вида: возбудители пневмонии, озены и риносклеромы.

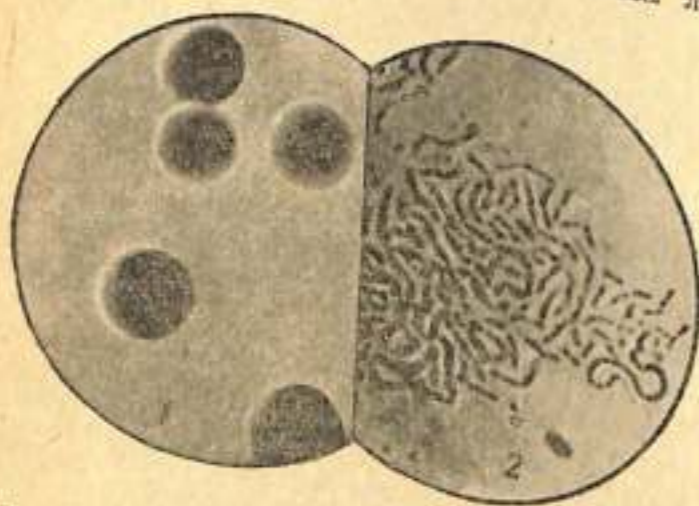


Рис. 97. Колонии (1); петлистое расположение 3-часовой культуры бактерий пневмонии (2).

### КЛЕБСИЕЛЛЫ ПНЕВМОНИИ

*Klebsiella pneumoniae* — морфологическую характеристику см. на стр. 229. Хорошо растут на плотных средах с образованием мутных слизистых колоний; в юных колониях на агаре бактерии расположены петлеобразно (рис. 97), серологически неоднородны. При заражении у морских свинок и белых мышей возникает септицемия. Возбудителей обнаруживают в крови и тканях; наиболее вирулентными являются типы А и В.

Клебсиеллы пневмонии вызывают воспаление легких. Пневмония (бронхо-

пневмония) протекает с поражением одной или нескольких долей легкого, иногда возникают сливные очаги и абсцессы легких. Летальность довольно высокая.

В некоторых случаях бактерия пневмонии вызывает менингит, аппендицит, пиелит, встречается в кашистит, встречается в качестве возбудителя воспалительных процессов при смешанной инфекции.

### КЛЕБСИЕЛЛЫ ОЗЕНЫ

*Klebsiella ozaenae* — морфологическую характеристику см. на стр. 229 (рис. 98). В юных колониях бактерии располагаются концентрически, рассеянно.

Принято считать, что бактерии озены являются возбудителем зловонного насморка. Поражают слизистую оболочку носа, глотки, трахеи, гортани, вызывают атрофию слизистых оболочек носа, придаточных полостей и носовых раковин, выделение вязкого секрета, подсыхающего с образованием плотных корок, затрудняющих дыхание и издающих зловонный запах.

Озена — малокогдазная болезнь, передается воздушно-капельным путем. Возможно, ее возникновение связано с другими причинами (нарушение трофики, эндокринных функций и др.). Болезнь распространена в Испании, Индии, Китае, Японии, периодически встречается в СССР.

### КЛЕБСИЕЛЛЫ РИНОСКЛЕРОМЫ

*Klebsiella rhinoscleromatis* морфологическую характеристику см. на стр. 229. Дифференцируют их по росту на агаре



Рис. 98. Чистая культура бактерий озены.

и другим признакам. В юных колониях бактерии располагаются концентрически (рис. 99).

Клебсиеллы риносклеромы можно обнаружить в узелках ткани (инфекционных гранулемах) в виде коротких капсульных микробов. Они локализируются внутри- и внеклеточно.

Клебсиеллы риносклеромы вызывают хронический гранулематозный процесс на коже, слизистой оболочке носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов с образованием узелков. Риносклерома — малокогдазная и хроническая болезнь.

Распространена в Австрии, Польше, встречается в Белоруссии и на Украине, в Сибири, Средней Азии.

Лечению поддается с трудом и требует длительного применения комплексных методов терапии.

**Иммунитет.** При заболеваниях, вызванных патогенными клебсиеллами, иммунитет малонапряженный. При озене

и риносклероме в крови больных людей обнаруживаются агглютинины и комплексы связывающие антитела, защитная роль которых незначительна. Вероятно, хронический характер течения этих заболеваний объясняется отсутствием инфекционного иммунитета.

Лабораторная диагностика производится следующим способом:

1) микроскопическое исследование мазков из мокроты (при пневмонии), слизи из носа (при озене), кусочков ткани (при риносклероме).

При патогистологическом исследовании инфильтратов больных риносклеромой находят в большом количестве своеобразные гигантские клетки Микулича, и в желатиноподобном веществе которых содержатся капсульные бактерии. Материал собирают петлей или ватным тампоном с предварительным скарифицированием поверхности слизистой оболочки;

2) выделение чистой культуры и ее идентификация по культуральным, биохимическим, фаголизательным и серологическим признакам;

3) постановка реакции связывания компонента с сыворотками больных и капсульным антигеном. Эта реакция наиболее часто дает положительные



Рис. 99. Бактерии риносклеромы. 1 — агармикрокопия 3-часовой культуры; 2 — колония 13-часовой культуры.

результаты в разведении сывороток больных от 1 : 5 до 1 : 400; используют также реакцию агглютинации с бескапсульным штаммом;

4) в качестве вспомогательного метода производится кожная аллергическая проба. Она менее специфична, чем реакция связывания компонента и реакция агглютинации.

**Лечение.** Применяют стрептомицин, левомицетин, неомицин, тетрациклин и препараты сурьмы (солюсурьмин). Назначают также вакцинотерапию. Вакцину готовят из капсульных штаммов бактерий, убитых нагреванием.

**Профилактика** обеспечивается лечением ранних форм риносклеромы, иезены, лечения их антибиотиками и предупреждением возможности заражения здоровых людей от больных.

### ХОЛЕРНЫЙ ВИБРИОН

Возбудитель классической холеры (*Vibrio cholerae*) был открыт Р. Кохом в 1883 г. Вторым патогенным холерным вибрионом является биотип Эль-Тор (El-Tor), описанный в 1906 г. Ф. Готшлихом. В дальнейшем выявлено свыше

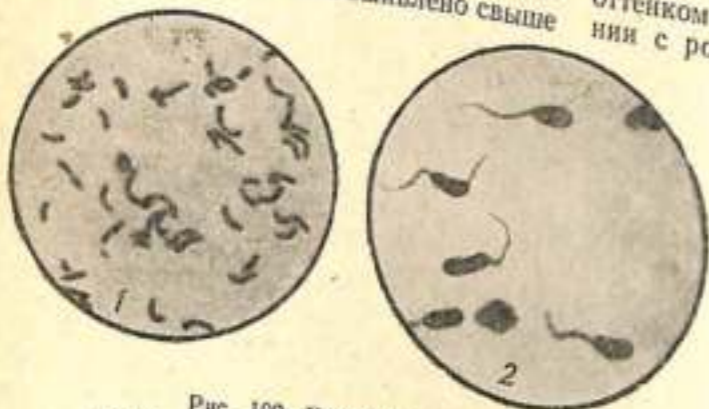


Рис. 100. Холерный вибрион.  
1 — чистая культура; 2 — вибрионы со жгутиками.

30 разновидностей холерного вибриона и холероподобных вибрионов — обитателей водоемов. В 1888 г. Н. Ф. Гамалея в Одессе выделил вибрион (*Vibrio metschnikovi*) из крови и содержимого кишечника цыплят, погибших от холероподобного заболевания. Холерный вибрион относится к роду *Vibrio*, семейству *Spirillaceae*, порядку *Pseudomonadales*.

**Морфология.** Холерные вибрионы имеют форму запятой или изогнутой палочки длиной 1—5 мк, толщиной 0,3—0,6 мк (рис. 100), очень подвижны, монотрихи, не образуют спор и капсул, грамтрицательны.

Под влиянием физических и химических факторов холерные вибрионы подвергаются индивидуальной изменчивости. На искусственных средах и в старых культурах они могут принимать форму зерен, шаров, колбовидных образований, палочек, нитей, спиралей; при пересеве на свежие среды вибрионы возвращаются к своим исходным формам.

**Культивирование.** Холерные вибрионы — аэробы; оптимальная температу-

ра роста 37°; крайние границы 14—42°; хорошо развиваются на щелочных средах при pH 7,2—8,2; на плотных средах образуют прозрачные, с голубоватым оттенком выпуклые дисковидные колонии с ровными краями. На желатинных колонии холерного вибриона прозрачны, зернисты, под лупой имеют вид битого стекла, через 2 суток желатина вокруг колоний разжижается и колонии погружаются в среду. На щелочном бульоне и пептонной воде через 6 часов роста появляется нежная пленка, состоящая из холерных вибрионов.

Холерный вибрион изменяется и в культуральном отношении; он диссоциирует из S-формы и в R-форму. Этот процесс сопровождается глубокими изменениями антигенной структуры. Ферментативные свойства. Холерные вибрионы разжижают свернутую сыворотку, желатину (рис. 101), образуют индол, аммиак, сероводород, восстанавливают мочевину, ферментируют с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, галактозу, крахмал, медленно — глицерин, не ферментируют в первые 48 часов лактозы, молоко свертывают непостоянно. Истинные холерные вибрионы обычно не лизируют эритроцитов барана и козы, холероподобные могут их гемолизировать. Имеются варианты холерного вибриона Эль-Тор, обладающие гемолитическими свойствами.

**Токсинообразование.** Экзотоксин холерные вибрионы не образуют, его воздействием обладает сильным токсическим действием, состоит из двух компонентов: термолабильного глюкозилипидного, вызывающего гиперемию кишечника, и термостабильного фосфолипидного, обуславливающего гипотермию.

Холерные вибрионы продуцируют фибринолизин, гиалуронидазу, коллагеназу, муциназу, лецитиназу, протеазы. При внутривенном введении кроликам бульонной культуры, убитой нагреванием при температуре 55° в течение 30 минут, у них через полчаса появляется обильный понос, обезвоживание, помутнение роговицы. При явлениях общей интоксикации животные через несколько дней погибают.

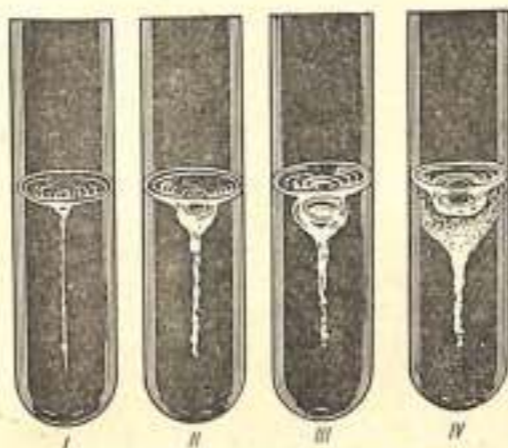


Рис. 101. Холерный вибрион.  
I—IV — последовательные фазы разжижения желатинны.

Холерные вибрионы в экстрактах из стенок кишечника образуют кадаверин (пентаметилендиамин), в то время как непатогенные вибрионы и другие микроорганизмы кишечной группы характеризуются меньшей способностью продуцировать кадаверин. Сам по себе кадаверин не обладает патогенными свойствами, но вызывает изменения проницаемости кишечной стенки для токсических веществ холерного вибриона.

Холерные вибрионы вызывают гемоглобинурию. Если к эмульсии в изотоническом растворе 18—24-часовой культуры свежевыделенных холерных вибрионов добавить несколько капель взвеси эритроцитов барана, то через несколько минут наступает агглютинация эритроцитов и выпадение их в виде мелких хлопьев, быстро оседающих на дно пробирки. Реакция протекает при температуре 37 и 0°.

Гемоглобинурия вибрионов инактивируется нагреванием при температуре 64° в течение 5 минут. Вибрионы продуцируют ферменты, способные изменять составные части эритроцитов.

Действие холерных вибрионов на кровь весьма сложное и варьирует в широких пределах в зависимости от особенностей штамма. Этот признак не является постоянным и, следовательно, не имеет абсолютного значения в дифференциации холерных вибрионов от холероподобных.

**Антигенная структура.** Холерные вибрионы имеют термостабильные O-антигены (соматические) и термолабильные H-антигены (жгутиковые). Холерные вибрионы дифференцируются с холероподобными вибрионами реакцией агглютинации с O-агглютинирующими сыворотками, которые получают иммунизацией животных. H-антигены холерных и холероподобных вибрионов одинаковы, и это может привести к диагностическим ошибкам, если реакцию агглютинации ставить с обычной живой и подвижной культурой, содержащей H-антигены.

**Классификация.** Японские авторы подразделяют классический холерный вибрион на три серотипа: I (Инаба), II (Огава), III — в 1962 г. по рекомендации ВОЗ к холерным вибрионам отнесены и вибрионы Эль-Тор (*Vibrio cholerae* sero-тип El-Tor).

Все вибрионы по O-антигенам состоят из O-подгрупп I, II, III, IV, V, VI. В O-подгруппу входят истинные (классические) холерные вибрионы и часть вибрионов Эль-Тор (гемолизирующие эритроциты). Все водные вибрионы, обладающие способностью вызывать гемолиз на кровяных средах, отнесены к остальным подгруппам (табл. 15).

**Резистентность.** Холерные вибрионы длительно сохраняются при низких температурах; в испражнениях выживают до 5 месяцев, в устрицах, крабах, на поверхности рыб и в их кишечнике — от 1 до 40 суток, в воде — 25—47 суток, в почве — 2 месяца, на продуктах — 1—10 суток, в кишечнике мух — 4—5 суток.

Холерные вибрионы малоустойчивы к действию солнечного света, высушиванию. При температуре 100° они погибают мгновенно, при температуре 80° — в течение 5 минут. Весьма чувствительны к дезинфицирующим веществам, особенно к кислотам. Так, например, в растворе соляной кислоты 1 : 10 000 они погибают за минуту. Холерный вибрион очень чувствителен к действию желудочного сока.

Дифференциация холерных и холероподобных вибрионов

Таблица 15

Название вибриона	Ферментация в течение 24 часов			Гемолитическая способность	Реакция Фолле — Проксима	Линиметрическая реакция 1-й O-группы	Агглютинация O-сывороткой	Чувствительность к левомицину В
	сахарозы	малтозы	арабинозы					
Холерный вибрион	К	К	—	±	—	+	+	+
Холерный вибрион Эль-Тор	К	К	+	±	+	+	+	—
Водные вибрионы	+	+	+	+	±	—	—	—

Условные обозначения: К — ферментация углеводов с образованием кислоты; + положительный результат; — отрицательный результат; ± положительный или отрицательный результат наблюдается не всегда. Наиболее надежными признаками в дифференциации холерных и водных вибрионов следует считать фагоцитоз, агглютинацию O-агглютинирующей сывороткой и чувствительность к полимицину В.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях животные холерой не болеют. Внутрибрюшинное введение культуры кроликам и морским свинкам вызывает у них общий токсикоз, перитонит с последующей гибелью.

И. И. Мечников вызвал экспериментальное заболевание, сходное с холерой у человека, у кроликов-сосунков путем перорального заражения их. Р. Кох воспроизводил заболевание у морских свинок с предварительным подщелачиванием желудочного сока и введением вибрионов кроликам и собакам вызывает у них смертельную интоксикацию.

**Патогенез и заболевание у человека.** Холерные вибрионы передаются от больных и носителей через пищу, воду, мух и грязные руки. Микробы проникают в рот и тонкий кишечник.

Благодаря наличию щелочной среды и обилию продуктов белкового распада в кишечнике создаются благоприятные условия для размножения холерных вибрионов, в результате их гибели в большом количестве выделяется эндотоксин. Вследствие некротизации эпителия кишечника эндотоксин поступает в кровь больного, что обуславливает поражение вегетативных нервов кишечника, изменение капилляров слизистой, нарушение водного обмена приводит к обезвоживанию организма и развитию сильной интоксикации.

Холера отличается коротким инкубационным периодом — от нескольких часов до 5 суток.

В развитии болезни различают три

периода: 1) холерный энтерит (холерный понос, или диарея) продолжительностью 1—2 суток, у части больных на этом этапе заканчивается инфекционный процесс и наступает выздоровление; 2) холерный гастроэнтерит, являющийся второй фазой заболевания холерой; обильные поносы и многократная рвота приводят к обезвоживанию организма больных, что влечет за собой снижение температуры тела, уменьшение диуреза, резкое снижение минеральных и протеиновых веществ в крови, появление судорог, в рвотных массах и особенно в испражнениях, напоминающих рисовый отвар, довольно часто обнаруживают холерные вибрионы; 3) холерный адинамик, который проявляется тяжелыми симптомами: кожа обезвоживается и собирается в складки, появляется цианоз, голос становится охриплым, иногда полная афония, температура тела снижается до 35,5—34°, развивается резкое ослабление сердечной деятельности вследствие повышения вязкости крови, задержка мочеиспускания.

В тяжелых случаях после адинамического периода возникает асфидическая фаза, при которой появляются цианоз, одышка, уремия, азотемия, потеря сознания (холерная кома), приводящие к прострации и смерти. При эффективном лечении и надлежащем уходе из состояния холерного адинамика возможен переход в реактивную фазу, характеризующуюся восстановлением диуреза, уменьшением интоксикации и выздоровлением больного.

Возможны тяжелейшие скоротечные формы холеры (сухая холера), которые при отсутствии поноса и рвоты в результате резкой интоксикации заканчиваются летальным исходом.

К неспецифическим осложнениям при холере относятся пневмония, флегмоны, абсцессы, иногда сепсис и др. Из специфических осложнений наиболее грозным является холерный тифоз с летальностью до 80—90%, сопровождающийся повышением температуры тела до 37—39°, высыпанием на коже, тошнотой, рвотой и зловонным поносом.

При вскрытии трупов людей, умерших от холеры, наблюдают резкую гиперемию брюшины и серозной оболочки тонких кишок, покрытых клейким экссудатом. Слизистая оболочка тонкого кишечника гиперемирована, кишечный эпителий часто слущен, в подслизистом слое — кровоизлияния, в толще кишечной стенки в большом количестве обнаруживаются вибрионы, особенно в лимфоузлах и нередко в желчном пузыре.

Летальность от классической холеры от 8 до 38%, а от холеры, вызываемой вибрионом Эль-Тор, — 3—5%. При эффективном лечении значительно ниже.

**Иммунитет.** У лиц, перенесших холеру, развивается прочный, но кратковременный иммунитет, который связан главным образом с наличием антител (лизинов, агглютининов и опсоинов).

И. И. Мечников в иммунитете при холере придавал определенное значение фагоцитозу. В естественном физиологическом механизме защиты большую роль играет нормальная функция желудка, содержимое которого является бактерицидным в отношении холерного вибриона.

**Лабораторная диагностика.** В лаборатории устанавливают строгий режим, исследования производят с соблюдением общих правил при работе с особо опасными инфекциями.

Для исследования берут испражнения, рвотные массы, органы трупа, воду, предметы, загрязненные испражнениями больного, в некоторых случаях — пищевые продукты. Взятие и доставку материала производят с соблюдением определенных правил. Анализ проводят по этапам.

1. Микроскопическое исследование мазков из испражнений, окрашенных

водным раствором фуксина. Холерные вибрионы в мазках располагаются в виде скоплений (рис. 102). Микроскопия в темном поле позволяет в 80% ставить предварительный диагноз в течение нескольких минут при условии обследования в ранней стадии заболевания.

2. Посев испражнений больного в 1% пептонную воду и на щелочной агар. Через 6 часов после культивирования при температуре 37° в пептонной воде наблюдается рост вибрионов с образованием нежной пленки, прилипающей к стеклу.

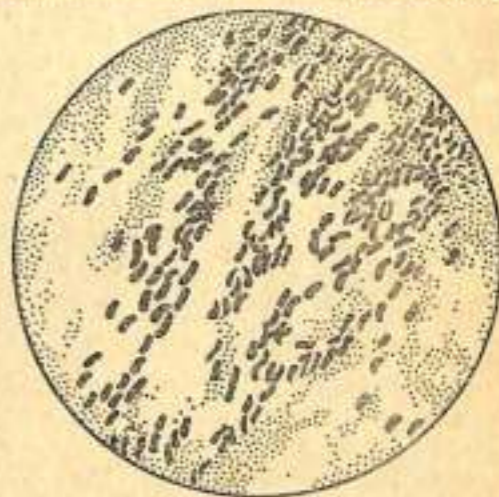


Рис. 102. Холерный вибрион (мазок из испражнений).

Мазки из пленки окрашивают по Граму, выросшую культуру изучают на подвижность, ставят реакцию агглютинации на предметном стекле со специфической агглютинирующей O-сывороткой, разведенной 1:100, затем делают пересев с пептонной воды на щелочной агар для выделения чистой культуры. Если в пептонной воде первой генерации вибрионов не обнаружено, то каплю с поверхностного слоя пересевают во вторую пептонную воду. В ряде случаев такими пересевами достигается увеличение микробной массы вибрионов.

Выросшую культуру вибрионов на плотных средах (щелочной агар, среда Дьедонне) исследуют на подвижность, агглютинабельные свойства и отсеивают на скошенный агар для накопления чистой культуры.

3. Для окончательной идентификации ставят развернутую реакцию агглютинации со специфической O-сывороткой, определяют ферментативные свой-



ства (расщепление маннозы, сахарозы, крахмала и других заболеваний) фаголизабельность (см. табл. 15).

С 1966 г. более 50% всех случаев холеры в странах Азии было вызвано вибрионами Эль-Тор (*Vibrio El-Tor*). В 1970 г. заболевания холерой были в южных районах Советского Союза, вызванные вибрионом Эль-Тор. Носительство вибрионов Эль-Тор очень продолжительное, несколько лет. Вибрионы этого типа широко распространены в природе, их в 2% находили в организме лягушек.

В очагах холеры, диагноз которой уже установлен, применяют ускоренные и вспомогательные методы, в частности ускоренный метод массового исследования на носительство, а также ускоренные методы лабораторной диагностики по Ермольевой.

Для быстрой постановки диагноза производят: 1) микроскопию в темном поле; 2) посев испражнений методом тампонов, инкубированных в течение 16—18 часов в среде обогащения и вторичный просмотр в темном поле; 3) реакция агглютинации методом флюоресцирующих антител; 4) бактериологический диагноз путем выделения холерных вибрионов (фекальная масса тонким слоем засеивается на чашку с пенициллиновым питательным агаром и выращивается в течение 4—5 часов, колонии обнаруживают с помощью стереоскопического микроскопа, культуру проверяют реакцией агглютинации на стекле О-сывороткой).

**Лечение.** Больным холерой назначают вначале внутривенное, а затем пероральное введение антибиотиков группы тетрациклина (тетрациклин, окситетрациклин, олетрин, сигмамицин), левомицетин, стрептомицин. Тетрациклин принимают в течение трех дней по 250 мг каждые 6 часов. Для полного исключения рецидивов доза антибиотика увеличивается до 500 мг.

В ряде случаев назначают холерный фаг, активный по отношению данного типа или штамма. Большое значение имеет патогенетическая терапия; борь-

ба с обезвоживанием, гипопротейемией, нарушением обмена веществ, последствиями токсикоза, в частности с ацидозом путем введения 5—7 л в сутки солевого раствора, вливанием плазмы или сухой сыворотки, глюкозы, применения согревающих ванн, назначения препаратов, тонизирующих сердечно-сосудистую систему.

**Профилактика.** В очаге холеры проводятся следующие мероприятия:

- 1) обнаружение первых случаев холеры, тщательный учет больных и ежедневная информация вышестоящих органов здравоохранения;
- 2) изоляция и госпитализация по особым правилам больных и носителей, обсервация контактных с обязательным лабораторным исследованием;
- 3) текущая и заключительная дезинфекция в отделении для больных холерой и в очаге;
- 4) охрана источников водоснабжения, усиление санитарного надзора за пищевыми блоками, борьба с мухами;
- 5) строгое соблюдение правил личной гигиены; кипячение или тщательное хлорирование воды, обеззараживание посуды, мытье рук;
- 6) специфическая профилактика: иммунизация холерной моновакциной или поливакциной; с профилактической целью контактным, а также медицинскому персоналу, обслуживающему инфекционные отделения и принимающему участие в противоэпидемических мероприятиях, рекомендуется прием тетрациклина по 0,2 мг 3 раза в день.

С 1823 по 1925 г. в России заболели холерой почти 5,5 млн. человек, из них 2,3 млн. умерли.

Благодаря проведению активных профилактических мероприятий холера в СССР с 1926 г. была ликвидирована, в то время как во многих странах Азии и Африки она встречается довольно часто. С 1953 по 1967 г. заболели холерой более 1 млн. человек. Некоторые ученые рассматривают этот подъем как начало 7-й пандемии холеры (см. стр. 122).

### ВОЗБУДИТЕЛЬ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

В России эта болезнь была названа сибирской язвой в связи с большой эпидемией, описанной на Урале в 1786—

1788 гг. С. С. Андреевским. В 1875 г. в Сибири от нее пали 100 000 лошадей. Возбудитель сибирской язвы (*B. an-*

*thraxis*) был описан А. Поллендером (Германия) в 1849 г., К. Давеном (Франция) в 1850 г. и Ф. А. Брауэллем (Россия) в 1854 г. Учение о сибирской язве было создано Р. Кохом (1876), Л. Пастером (1881) и Л. С. Ценковским (1883). *B. anthracis* относят к семейству Bacillaceae, порядку Eubacteriales.

**Морфология.** Сибиреязвенные бактерии имеют крупные размеры: длина их 3—10 мк, ширина 1—1,3 мк; располагаются попарно или короткими цепочками в организме и длинными цепочками на питательных средах (рис. 103, а).



Рис. 103. Бациллы сибирской язвы.

а — мазок из культуры со спорами; б — строение края колонии; в — мазок из труп.

Концы бацилл в окрашенных препаратах выглядят обрубленными или слегка вогнутыми, напоминая бамбуковую трость с коленчатыми сочленениями.

Бациллы неподвижны, вне организма образуют споры овальной формы, расположенные центрально, не превышая поперечника клетки. Спорообразование происходит лучше в присутствии кислорода и при температуре 30—40°. Оно утрачивается в организме животных и человека и не происходит при температуре выше 43° и ниже 15°.

Установлено, что при благоприятных условиях (в каштановых и черноземных почвах) споры в теплое время года могут прорасти в вегетативные формы, а с наступлением осени снова превращаться в споры.

Бациллы сибирской язвы в организме животных и человека образуют капсулы, окружающие как отдельные особи, так и цепочки (рис. 104).

Капсулы образуются на питательных средах, содержащих кровь, сыворотку, яичный белок или мозговую ткань. Они

несут защитную функцию, с ними связана вирулентность микроорганизма. Капсула содержит специфические протеины. Сибиреязвенная бацилла хорошо красится всеми анилиновыми красителями, грамположительна.

**Культивирование.** Возбудитель сибирской язвы — аэроб и факультативный аэроб, оптимальная температура 37—38°, крайние границы 12 и 45°, хорошо развивается на обычных средах при pH 7,2—7,6.

На мясо-пептонном агаре образует шероховатые (R) колонии с неровными

краями (см. рис. 103, б), а края колонии напоминают локоны или львиную гриву. Гладкие S-формы мало или совсем не вирулентны, они не продуцируют капсул в организме.

При росте сибиреязвенных бацилл в бульоне появляется осадок на дне пробирки или флакона, напоминающий комочек ваты, бульон же остается прозрачным. Добавление 1% раствора хлористого кальция в питательную среду задерживает спорообразование; в присутствии нейтрального шавелевокислого натрия, наоборот, спорообразование значительно увеличивается.

Сибиреязвенная бацилла при переходе из R-формы в S-форму изменяет свою морфологию. Она утрачивает способность располагаться в мазках цепочками; образуются кокковидные, диплобациллярные формы или клетки располагаются скоплениями.

Культивирование при температуре 42,5° обуславливает образование нитевидных, не образующих спор, слабо-вирулентных форм. На мясо-пептонном

агаре с пенициллином наблюдают распад бацилл на отдельные шары, располагающиеся в виде ожерелья («жемчужное ожерелье»). Диссоциация сибиреязвенных бацилл происходит обычно от R-формы (типичной, с шероховатыми колониями, вирулентной) к S-форме (атипичной, с гладкими колониями, правильными краями, авирулентной) через O-форму — промежуточную (со слизистыми пигментными, узорчатыми колониями).

**Ферментативные свойства.** Сибиреязвенные бациллы обладают высокой био-



Рис. 105. Рост *Bac. anthracis* на желатинном столбиком.

химической активностью. Они содержат ферменты дегидразу, липазу, диастазу, пероксидазу, каталазу. Бациллы в желатинном столбиком растут в виде елочка, опрокинутой вниз вершиной (рис. 105), причем желатина разжижается по слоям; медленно разжижаются свернутую своротку, образуют аммиак, сероводород, постепенно восстанавливают нитраты в нитриты, молоко свертывают и пептонизируют, ферментируют с образованием кислоты глюкозу, левулезу, сахарозу, мальтозу, трегалозу и декстрин.

**Токсинообразование.** Бацилла сибирской язвы растворимого токсина не выделяет. Капсульное вещество очень токсично, в нем содержатся агрессивные Байля; утрата капсулы сопровождается потерей вирулентности.

Установлено, что некоторые штаммы сибиреязвенных бацилл продуцируют в организме животного токсин («летальный фактор»). Сыворотка морских сви-

нок, погибших от сибирской язвы, обладает способностью вызывать гибель белых мышей и морских свинок в внутрибрюшинном или внутривенном введении им небольших доз.

**Антигенная структура.** Сибиреязвенная бацилла содержит протенновый (P) и полисахаридный (C) антигены. Полисахаридный антиген находится в теле микроба, протенновый — в капсуле. Полисахаридный антиген, состоящий из  $\alpha$ -глюкозамина, галактозы и уксусной кислоты, обладает термоустойчивостью. Он длительно сохраняется в трупном материале.

На этом принципе построена реакция термпреципитации по Асколи. Повергнутый кипячению сибиреязвенный экстракт содержит полисахаридную фракцию (термоустойчивую), которая при взаимодействии с преципитирующей сывороткой обуславливает реакцию преципитации.

Капсула содержит протениноподобное вещество полипептид, в состав которого входит  $d$ -глутаминовая кислота.

Сибиреязвенные бациллы в организме животных и на средах, содержащих экстракты тканей или плазму, вырабатывают особого рода антиген (протективный антиген), который представляет собой атоксичный термолабильный протенин, обладающий весьма выраженной иммунизирующей способностью.

У сибиреязвенных бацилл, антраксидов, ложносибиреязвенных и спорообразующих сапрофитов имеется общий антиген — гаптен, он вызывает выработку «защитных» (неполных) антител.

**Классификация** (см. стр. 241; табл. 161).  
**Резистентность.** Сибиреязвенные бациллы в бульонной культуре в запаянных ампулах сохраняются 40 лет, а споры 58—65 лет. В сухом состоянии споры остаются живыми до 28 лет, в почве — десятилетиями; они более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ. Вегетативные формы при температуре 55° погибают за 40 минут, при температуре 60° — за 15 минут, от кипячения — за 1—2 минуты. Споры термоустойчивы, выдерживают кипячение на протяжении 15—20 минут, от автоклавирования при температуре 110° они погибают в течение 5—10 минут, разрушаются через 2 часа от воздействия 1% раствора формалина и 10%

раствора едкого натра. Капсулы обладают большой резистентностью, чем тело микробов. При исследовании трупов животных, подвергнутых действию гнилостной микрофлоры, можно довольно часто обнаружить пустые капсулы («стени») микробов, лишенные цитоплазмы.

**Патогенность для животных.** Из домашних животных восприимчивыми являются овцы, коровы, лошади, олени, верблюды и свиньи. Животные чаще заражаются перорально, поглощая вместе с кормом споры возбудителей; место локализации микроба — кишечник. В ряде случаев заражение происходит через кровососущих насекомых (слепни, мухи-жигалки).

У животных развивается слабость, цианоз, появляются кровянистые выделения из кишечника, рта и носа. Смерть при явлениях септицемии наступает на 2—3-и сутки. У лошадей болезнь протекает легче; поражается железистая система с образованием сибиреязвенного карбункула.

Из лабораторных животных наиболее восприимчивы белые мыши, затем морские свинки, кролики, которые после заражения погибают на 2—4-й день. На месте введения образуются отек, кровоизлияния; внутренние органы застойны, увеличены, особенно селезенка; развивается септицемия.

Вследствие антикоагулирующего действия сибиреязвенных бацилл кровь погибших животных не свертывается, она густая, черно-красного цвета (отсюда и название anthrax — уголь).

**Патогенез и заболевания у человека.** Сибирская язва — типичная зоонозная болезнь. Люди заражаются от больных животных, а также через предметы и изделия из инфицированного сырья: полушубки, меховые рукавицы, воротники, шапки, кисточки для бритья и др.; в летнее время заражение возможно через кровососущих насекомых. Сибирская язва проявляется в трех основных клинических формах: кожной, легочной и кишечной.

При кожной форме местом проникновения возбудителя являются поврежденные кожные покровы, главным образом открытые части тела (лицо, шея, кисти рук, предплечья).

В участке локализации возбудителя образуется сибиреязвенный карбункул. Заболевают преимущественно люди, со-

прикасающиеся с больными животными и животным сырьем, зараженным сибиреязвенными бациллами, а также лица, пользующиеся изделиями из шкур и волос животных, пораженных сибирской язвой.

При легочной форме заражение происходит аэрогенным путем во время работы с материалами, инфицированными спорами сибиреязвенных бацилл. Болезнь протекает по типу тяжелой бронхопневмонии. Бациллы выделяют с мокротой.

Кишечная форма возникает в результате употребления в пищу мяса больных животных; при этом отмечается тяжелейшее поражение слизистой оболочки кишечника с кровоизлияниями и очагами некроза. Бациллы выделяются с испражнениями. Ряд авторов утверждают, что кишечная форма развивается в результате проникновения бацилл в кишечник гематогенным путем.

В настоящее время кожная форма сибирской язвы регистрируется спорадически, кишечная форма — крайне редко; легочная форма заболевания в СССР в связи с введением мероприятий по охране труда почти не встречается.

В качестве осложнения любой клинической формы, а также у ослабленных и истощенных людей может развиваться сибиреязвенная септицемия.

**Иммунитет.** При сибирской язве иммунитет является антимикробным и зависит от наличия протективных антигенов, которые наделяют организм весьма выраженными защитными функциями. Протективный антиген не обладает способностью вызывать выработку полных антител, но стимулирует образование «защитных» неполных антител, под влиянием которых вирулентные сибиреязвенные бациллы обезвреживаются фагоцитарной реакцией.

В сыворотке лиц, переболевших сибирской язвой, обнаруживают вещества, способные разрушать капсульную субстанцию сибиреязвенных бацилл, нейтрализовать агрессивные и токсичные (летальный фактор).

**Лабораторная диагностика.** При кожной форме исследуют экссудат карбункула, который берут из толщи отека на границе со здоровой тканью, при легочной — мокроту, при кишеч-

ной — испражнения и мочу, при септицемии — кровь.

1. Патологический материал микропируют, мазки окрашивают по Граму и Романовскому — Гимзе. Обнаружение характерных по морфологии капсульных бактерий, расположенных цепочками, дает возможность поставить предварительный диагноз.

2. Для выделения чистой культуры исследуемые объекты сеют на мясопептонный бульон. По характеру роста, морфологии, биохимическим свойствам

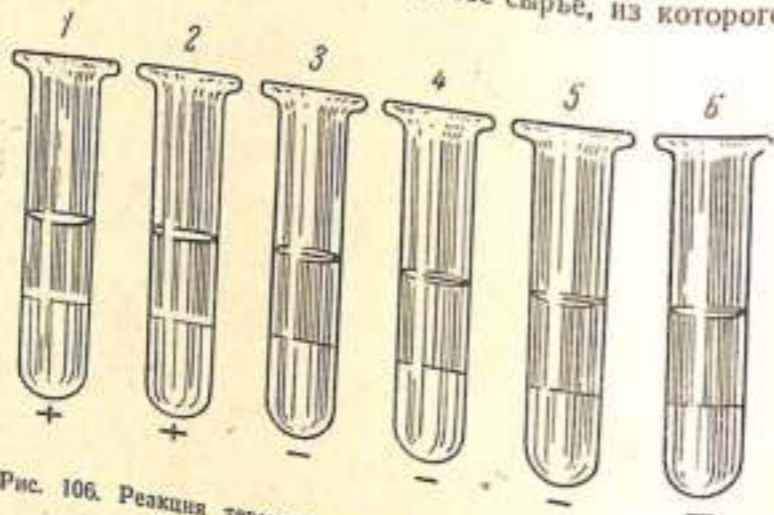


Рис. 106. Реакция термопреципитации (реакция Асколи) положительная.

выделенную культуру идентифицируют с другими сходными по морфологии микробами.

3. Экспериментальных животных (белые мыши, морские свинки, кролики) заражают патологическим материалом, а также выделенной из него чистой культурой. Возбудитель сибирской язвы вызывает гибель белых мышей через 24—48 часов, морских свинок — на 2—3-и сутки; в крови и во внутренних органах при бактериоскопии обнаруживают капсульные сибиреязвенные бактерии (см. рис. 103, в).

Применяют также ускоренную биологическую пробу. Полученную культуру, требующую идентификации, вводят внутрибрюшинно белым мышам. Из перитонеального содержимого через несколько часов после заражения делают мазки. Обнаружение в мазках типичных капсульных бактерий позволяет дать окончательный ответ о результатах биологической пробы.

При необходимости установить ретроспективный диагноз сибирской язвы в случаях с отрицательным результатом микроскопического и бактериологического исследований ставят аллергическую пробу с антраксинном (очищенный сибиреязвенный аллерген). При внутрикожном введении 0,05 мл препарата в положительных случаях реакция становится заметной через 6 часов и окончательно оканчивается через 24 часа.

Трупный материал, кожевенное и мясное сырье, из которого трудно вы-

лечь сибиреязвенные бактерии, подвергают серологическому исследованию с помощью реакции термопреципитации (реакция Асколи).

На рис. 106 видно, что в 1-й (опытной) пробирке результат может быть положительным или отрицательным, во 2-й (контрольной) — только положительным, в 3-й, 4-й, 5-й и 6-й контрольных пробирках результат всегда должен быть отрицательным.

При лабораторной диагностике сибирской язвы необходимо помнить о микробах, биологически близких к *B. anthracis* (табл. 16), аэробах, широко распространенных в природе, и, как правило, спороносных сапрофитах: *B. cereus* (рис. 107), *B. subtilis*, *B. megaterium* и др.

Для дифференциации сибиреязвенных бактерий от антракносов, ложносибиреязвенных бактерий и других сходных споробразующих аэробов применяют фагодиагностику. Специфический фаг

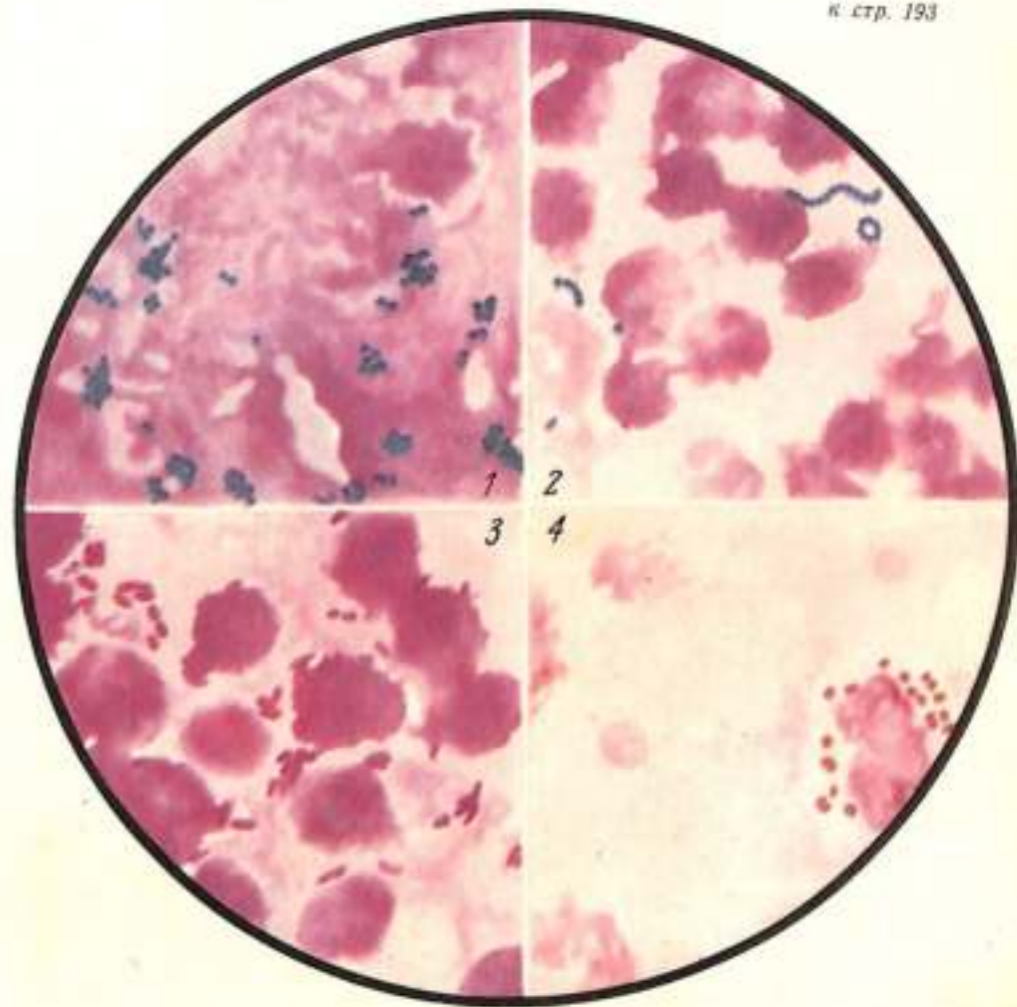
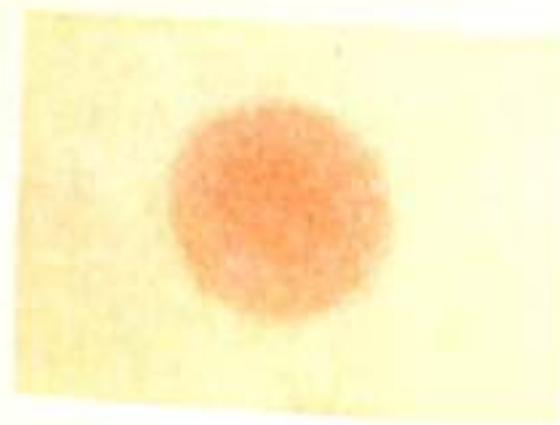


Рис. 82. Стафилококки (1), стрептококки (2), кишечная палочка (3), гонококки (4), окрашенные по Граму.



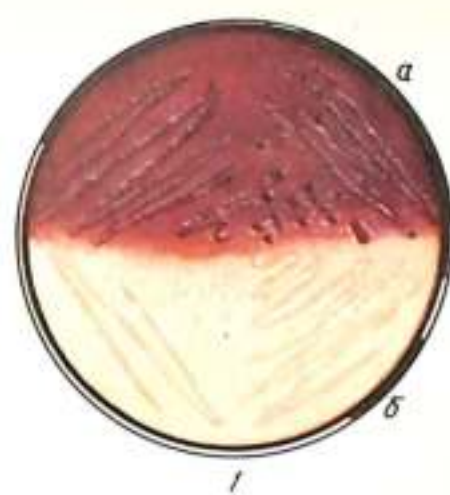
к стр. 207

Рис. 87. Положительная аллергическая проба Бюрне.



к стр. 212

Рис. 90. Возбудитель мягкого шанкра (окраска по Граму) и колонии на кровяном агаре.



к стр. 214



1

2



Рис. 92.

1 — колонии на среде Эжда кишечной палочки (а) и брюшнотифозной (б); 2 — колонии брюшнотифозной палочки на висмут-сульфит агаре; 3 — колонии на лакмус-лактозном агаре кишечной палочки (а) и брюшнотифозной (б).

к стр. 237

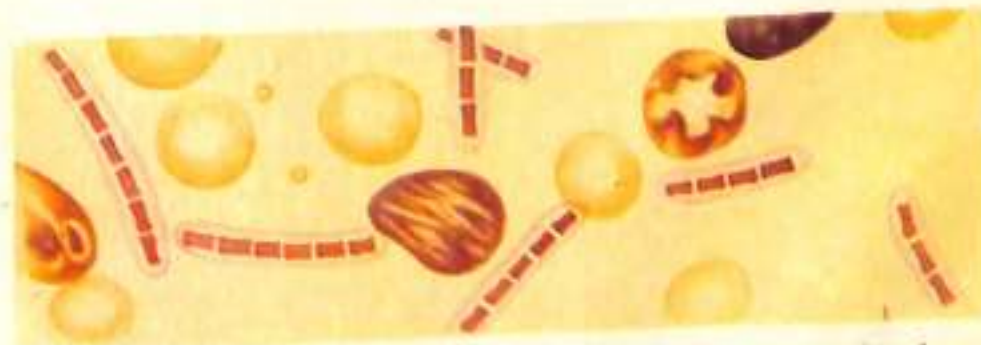
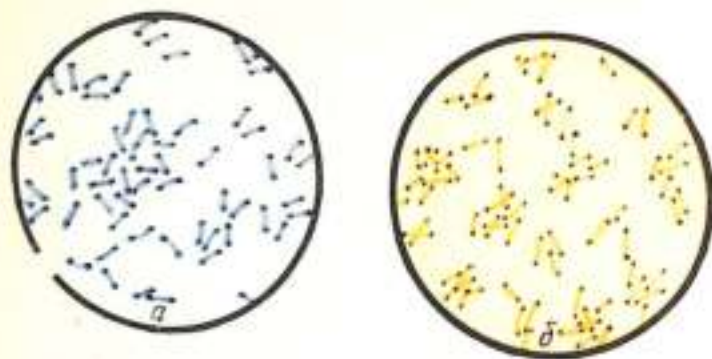


Рис. 104. Бациллы сибирской язвы из органов трупа (окраска по Гиссу).



к стр. 255

Рис. 113. Коринебактерии дифтерии, окрашенные уксуснокислым метиловым фиолетовым (а) (окраска по методу Нейссера).



к стр. 259



Рис. 115. Дифтеронды.

к стр. 260



Рис. 117. Стафилококки и вибрионы, окрашенные по Граму (1); микроорганизмы полости рта в тушевом препарате (2); коринебактерии дифтерии, окрашенные по Нейссеру (3); микробактерии лепры, окрашенные по Цилю — Нильсену (4); микобактерии туберкулеза, окрашенные по Цилю — Нильсену (5); колонии фотобактерий, сфотографированные в собственном свете (6); гонококки, окрашенные метиленовым синим (7); колонии пигментных бактерий (8); бациллы сибирской язвы и пневмококки с капсулами в негативном препарате (9).

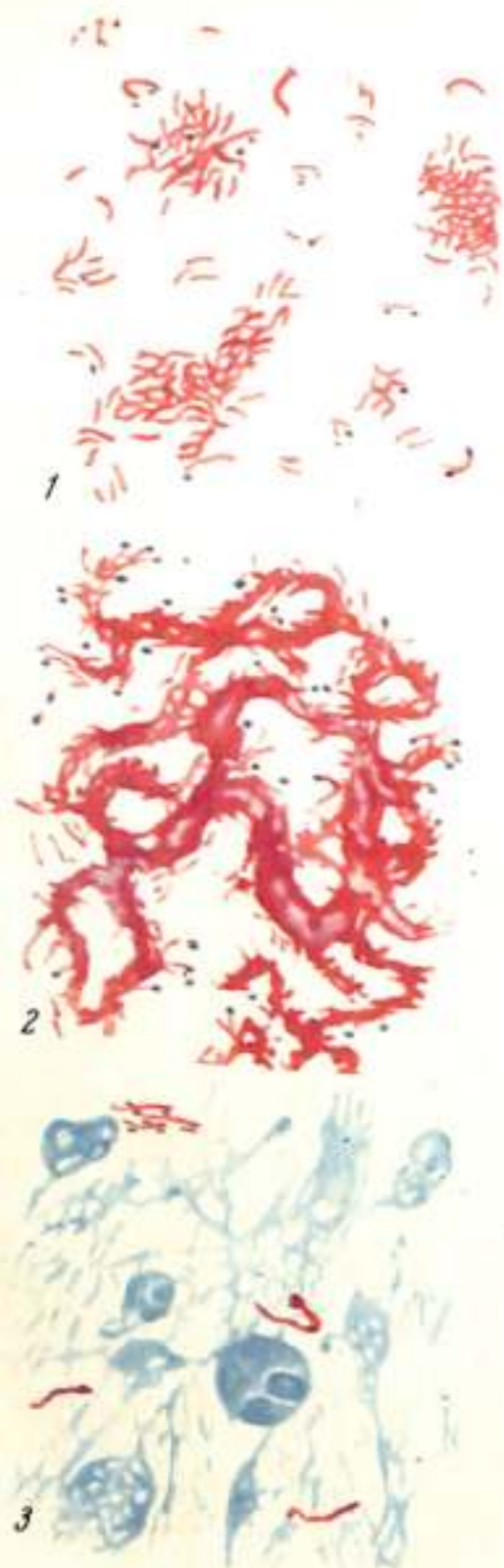


Рис. 118. Микобактерии туберкулеза.  
 1 — в чистой культуре; 2 — в культуре из жидкой питательной среды (расположение в виде «киса»);  
 3 — в мокроте (окраска по Цилю — Нильсену).



Рис. 119. Рост микобактерий туберкулеза на глицериновом бульоне.  
 а — человеческий вид; б — бычий.

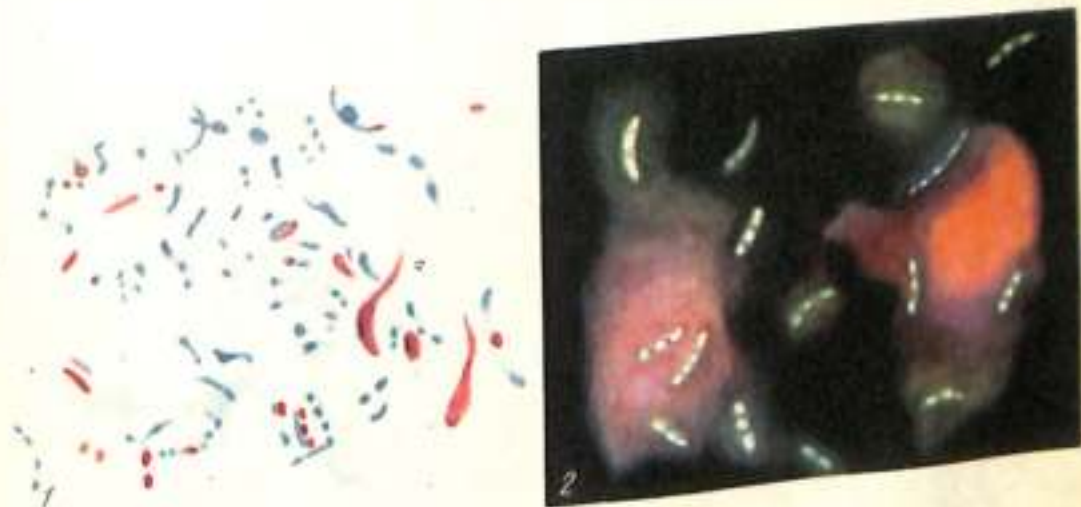


Рис. 120. Атипичные формы микобактерий туберкулеза.  
 1 — с колбовидными вздутыми и др.; 2 — флуоресцентная микроскопия микобактерий.



Рис. 128. Риккетсии Провачека (1); риккетсии Музера (2); возбудитель пентакоза (3); возбудитель орнитоза (4); возбудитель пахового лимфогранулематоза (5); тельца Бабеша — Негри (красные) в клетках аммонова рога (8); вирус вакцины (7); включения при бленнорее новорожденных (9).

Дифференциальные признаки *B. anthracis*, антракцидов и почвенных бацилл

Название бациллы	Подвижность	Капсуло-образование	Характер роста		Патогенность для		
			в бульоне с кровью	в лакмусовой молочной сыворотке	мышей	морских свинок	крупного скота
<i>B. anthracis</i>	—	+	Нет гемолиза	Покраснение	Погибают за 24 часа	Погибают за 24—36 часов	Погибают за 36—72 часов
<i>B. anthracoides</i>	Слабая	—	Гемолиз	Посинение	Патогенная иногда для мышей при инъекции больших количеств культуры в брюшную полость. Некоторые штаммы в больших дозах патогенны для мышей и морских свинок	Непатогенна	То же
<i>B. subtilis</i>	Ожипленная	—	Гемолиз	То же			То же
<i>B. megaterium</i>	Умеренная	—	Нет гемолиза	—			» »
<i>B. cereus</i> var. <i>tyrocidus</i>	Слабая	—	То же	—			» »

Условные обозначения: + наличие подвижности и капсулы; — отсутствие подвижности и капсулы.

лизует только культуры сибирской язвы. Лечение проводится своевременным внутримышечным введением противо-

тельную дезинфекцию помещения, территории и всех предметов, где находилось больное животное, перепашивание выпасов.

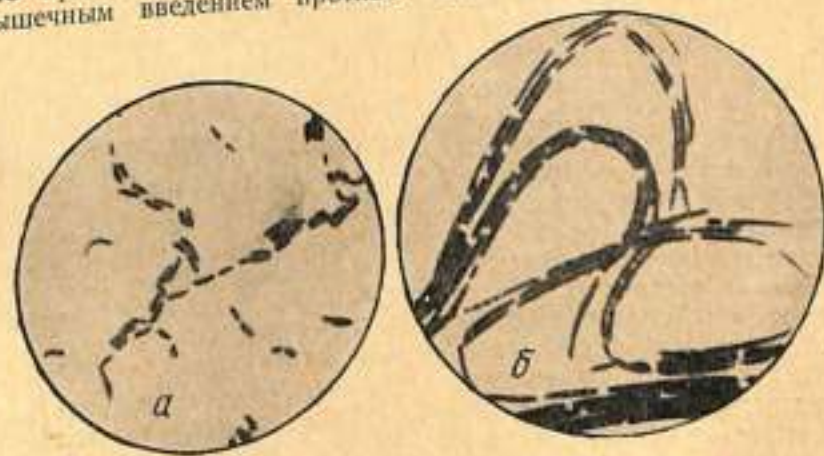


Рис. 107. *B. cereus*: начало образования спор (а); препарат-отпечаток из культуры 72-часового роста (б).

сибиреязвенного глобулина (30—50 мл), антибиотиков (пенициллин, хлортетрацилин, окситетрацилин, стрептомицин), новарсенола.

Профилактика. Общие мероприятия по предупреждению сибирской язвы обеспечивают совместно с ветеринарной службой. Они должны быть направлены на своевременное выявление, изоляцию и лечение больных животных, тща-

Трупы животных, погибших от сибирской язвы, сжигают или закапывают в специально отведенном месте (скотомогильник) на глубину не менее 2 м и засыпают хлорной известью.

Кроме того, ветеринарная служба обеспечивает предупредительные мероприятия; недопущение в пищу мяса сибиреязвенных животных, а также тщательный контроль за выпуском

к реализации кожевенных и меховых изделий из животного сырья.

В СССР используют полученную из бескапсульных сибиреязвенных бацилл вакцину СТИ, которая представляет собой взвесь живых спор вакцинных штаммов. Ее применяют для иммунизации как домашних животных, так и людей. В вакцине для кожного метода содержится в 1 мл 4 млрд. микробных тел, в вакцине для подкожного применения — 100 млн.

Вакцина СТИ совершенно безопасна. Она создает довольно быстро (через 48 часов) иммунитет продолжительностью более года. Ее вводят однократно.

Вакцинацию людей проводят на предприятиях, где обрабатывается животное сырье (кожа, шерсть), на мясокомбинатах, в колхозах и совхозах, в которых отмечаются заболевания сибирской язвы, ревакцинацию — через 12 месяцев.

При контакте людей с сибиреязвенным материалом (разделка сибиреязвенных туш, употребление в пищу

мяса сибиреязвенного животного) им ежедневно в течение 3—5 дней вводят внутримышечно противосибиреязвенный глобулин (20—25 мл) в сочетании с пенициллином.

В Англии и США применяют химическую сибиреязвенную вакцину, состоящую из протективного антигена (фильтрат бескапсульных непротеолитических сибиреязвенных штаммов, выращенных на синтетических или полусинтетических средах), которая по своей эффективности не уступает живой вакцине.

В дореволюционный период (1905—1914) в России ежегодно заболевали сибирской язвой 7000—10 000 человек. В зарубежных странах в 1951—1956 гг. было зарегистрировано 51—778 случаев сибирской язвы.

В Советском Союзе благодаря систематическим профилактическим мероприятиям ветеринарной и медицинской служб смертность от сибирской язвы за годы Советской власти снизилась в десятки раз, а заболеваемость встречается очень редко.

## ПАТОГЕННЫЕ АНАЭРОБЫ

Патогенные анаэробы принадлежат к порядку Eubacteriales, семейству Bacillaceae, роду Clostridium. Сюда входят возбудители столбняка, газовой анаэробной инфекции и ботулизма (табл. 17). Они характеризуются рядом общих признаков.

Это крупные грамположительные бациллы, которые во внешней среде образуют круглые или овальные споры, расположенные терминально, центрально или субтерминально; по величине споры иногда намного превосходят толщину клетки; растут они в анаэробных условиях, продуцируют экзотоксины, являются постоянными обитателями кишечника животных и человека, с испражнениями которых выделяются во внешнюю среду; в виде спор длительно (годами) сохраняются в почве.

Возбудители столбняка и газовой анаэробной инфекции, являясь нормальными обитателями кишечника жвачных животных и человека, при попадании в разможенные ткани (раны) вызывают тяжелые, нередко смертельные заболевания.

### КЛОСТРИДИИ СТОЛБНЯКА

В 1884 г. А. Николайер открыл возбудителя столбняка. Чистая культура была получена в 1889 г. С. Китазато.

**Морфология.** Возбудитель столбняка (*Clostridium tetani*) — тонкая подвижная палочка длиной 4—8 мк и шириной 0,4—0,6 мк. Содержит включения в виде зерен, расположенных на концах и центрально, перитрих, образует устойчивые споры шаровидной формы, располагающиеся на конце и придающие микробу вид барабанной палочки (рис. 108, а), грамположителен.

**Культивирование.** Клостридии столбняка — строгие анаэробы. На сахарном или кровяном агаре 7,0—7,9 растут при температуре 37° (границы роста 14 и 43°) в виде нежных налетов с компактным центром и нитевидными отростками по периферии; иногда вокруг колоний образуется зона гемолиза. Клостридии столбняка вызывают почернение мозговой среды и висмут-сульфит агара. В глубине агара столбняком при посеве уколом рост имеет вид

Таблица 17

Общая характеристика основных видов патогенных анаэробов

Название микроба	Классическая локализация	Патогенность	Формы колоний на кровяном агаре	Рост в колоне	Рост в желатине	Изменение желатинной среды	Ферментативная активность							
							Cl. tetani	Cl. botulinum	Cl. perfringens	Cl. novyi (Cl. oedematiens)	Cl. septicum	Cl. histolyticum		
Cl. tetani	Столбняк	Перитрих	Две формы колоний: 1) нежный круглый рост в виде мелких пучков, 2) густые прозрачные колонии в виде росынок	Очень слабый свертывание	Разжижение медленное	Заметное почернение	+	+	+	+	+	+	+	+
Cl. botulinum	Ботулизм	То же	Широколатные, серые, палочка в центре, с неровными краями, с зонной гемолизом, двуконтурные	Полная петрициллажная	Разжижение медленное	Медленное почернение	+	+	+	+	+	+	+	+
Cl. perfringens	Газовая гангрена	Неродвижен	Круглые сочные колонии, вначале серозатые, затем ослизненные и желтые с зонной гемолизом	Бурное свертывание	Разжижение медленное	Не чернеет	+	+	+	+	+	+	+	+
Cl. novyi (Cl. oedematiens)	Студенисто-серозный отек	Перитрих	Как у Cl. botulinum	Свертывание	То же	То же	+	+	+	+	+	+	+	+
Cl. septicum	Серозно-кровоизлитный отек	То же	Нежные круглые палочки с зонной гемолизом	То же	»	»	+	+	+	+	+	+	+	+
Cl. histolyticum	Расплавляющие ткани	»	Мелкие, гладкие, похожие на розетки, без гемолиза	Полная петрициллажная	Сильное помутнение	Медленное чернение	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения: + ферментирует углевод с образованием кислоты и газа; — не ферментирует.



елочки или щеточки, появляются нежные колонии, напоминающие комки ваты, облачка (рис. 108, б). Среда Кита — Тарощи вследствие расщепления белков равномерно мутнеет с образованием газа и своеобразного запаха.

**Ферментативные свойства.** Клостридии столбняка медленно разжижают желатину, не образуют индола, быстро восстанавливают нитраты в нитриты,

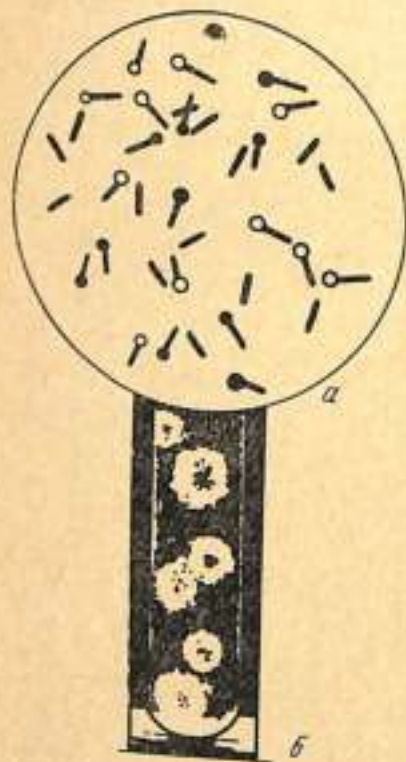


Рис. 108. Клостридии столбняка с концевыми опорами (а); колонии в агаре столбняком (б).

медленно свертывают молоко с образованием мелких хлопьев, не ферментируют углеводов, обладают фибринолитической активностью.

**Токсинообразование.** Возбудитель столбняка вырабатывает чрезвычайно сильный экзотоксин, который состоит из двух фракций: тетаноспазмина (белка), поражающего клетки нервной ткани и вызывающего спастическое сокращение мышц, и детаноллизина (гемолизина), растворяющего эритроциты.

Токсин, полученный из фильтрата бульонной культуры, в дозе 0,000005 мл убивает белую мышь весом 20 г; сухой токсин, полученный осаждением серно-

кислым аммонием, в дозе 0,00000005 г является смертельным для белой мышь. В 1 мг кристаллического токсина содержится несколько миллионов смертельных мышинных доз.

Действие столбнячного токсина сходно с действием ферментов, катализирующих химические реакции в организме пораженных животных.

**Антигенная структура и классификация.** Столбнячная клостридия серологически неоднородна, известно 10 серологических типов. Все они продуцируют однородный экзотоксин. Типы I, III, VI, VII обладают выраженной специфичностью. Подвижные штаммы содержат Н-антиген, неподвижные — только О-антиген. Типовая специфичность связана с Н-антигеном, групповая — с О-антигеном.

**Резистентность.** Вегетативные формы возбудителя столбняка гибнут при температуре 60—70° в течение 30 минут и довольно быстро обезвреживаются от действия всех применяемых дезинфицирующих веществ. Споры клостридий столбняка обладают большой устойчивостью. Они длительно сохраняются в почве и на различных предметах, выдерживают кипячение в продолжение 10—90 минут, а споры некоторых штаммов — 1—3 часа, 5% раствор фенола вызывает гибель их через 8—10 часов, 1% раствор формалина — через 6 часов; действие прямого солнечного света споры выдерживают 3—5 суток.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях столбняком болеют лошади, мелкий рогатый скот. Многие животные являются носителями возбудителя столбняка.

Из экспериментальных животных к бациллам столбняка восприимчивы белые мыши, морские свинки, крысы, кролики и хомяки.

Столбняк у животных протекает при явлениях спастических сокращений поперечнополосатой мускулатуры и поражения пирамидальных клеток передних рогов спинного мозга. Вначале в процесс вовлекаются конечности, а затем туловище (восходящий столбняк).

**Патогенез и заболевание у человека.** Источником заражения являются животные и человек, которые выделяют клостридий с испражнениями в почву. Споры клостридий столбняка обнару-

живаются в почве в 50—80% исследованных проб, в некоторых почвах — в 100%. Особенно богата спорами унавоженная почва. Они могут разноситься вместе с пылью, проникать в жилище, попадать на верхнюю одежду, белье, обувь и другие объекты.

Около 2/3 заболевших приходится на лиц, занятых в сельском хозяйстве, более 1/3 составляют дети от 1 года до 15 лет. Больше половины заболеваний столбняком возникает в результате ранений нижних конечностей лопатой, гвоздем, стерней во время работы на огороде, в поле.

У новорожденных детей возбудитель инфекции может проникнуть через пупочный канатик, у рожениц — через нарушенную слизистую оболочку матки.

На месте внедрения клостридии выделяют экзотоксины (тетаноспазмин и тетаноллизин). В ряде случаев столбняк сопровождается развитием бактериемии.

Отмытые от токсина микробы и споры обычно не вызывают заболевания, они быстро фагоцитируются.

Столбнячный токсин, распространяясь по периферическим нервам (движение токсина происходит по осевым цилиндрам нерва или по их экто- и эндоневральным лимфатическим путям), достигает двигательных центров спинного мозга.

А. Д. Сперанский и его последователи считают, что специфичность столбнячного токсина проявляется только вначале болезни, затем инфекционный процесс подчиняется иным закономерностям и в первую очередь нервно-дистрофическому воздействию. Под влиянием раздражений создаются пункты с резкоповышенной и нарастающей возбудимостью.

Столбнячный токсин поступает в кровь и гематогенным путем распространяется по всему организму, обуславливая последовательное раздражение от периферических нервных разветвлений до клеток передних рогов спинного мозга.

Большое значение в развитии столбняка имеют рецепторы нервно-мышечного аппарата, импульсы от которых создают очаг раздражения в центральной нервной системе по принципу доминанты. Поражение токсинами двигательных центров сопровождается повы-

шением их рефлекторной возбудимости, что приводит к развитию приступов рефлекторных судорог, часто вызываемых любым раздражителем внешней среды (свет, шум и т. д.).

Заболевание начинается с судорожных сокращений мышц участков тела, куда проник возбудитель, затем наступает тоническое сокращение жевательных мышц (тризм) и мимических мышц лица (risus sardonicus) затылочной мускулатуры; далее в процесс вовлекается мускулатура спины (opisthotonus) и конечностей. Развивается клиническая картина нисходящего столбняка. Тело больного принимает вид дуги, больной лежит на кровати, опираясь на нее затылком и тазом. Смерть наступает от асфиксии и поражения жизненно важных центров.

Летальность составляет 35—70%, в среднем 40%, в США — 65%. Ежегодно от столбняка во всех странах мира умирает свыше 50 000 человек. По неполным данным ВОЗ, во всех странах мира за 10 лет (1951—1961) заболело более 1 млн. человек, из них около 500 000 умерли.

**Иммунитет** при столбняке является преимущественно анитоксическим, слабо напряженным, возможны повторные заболевания.

**Лабораторная диагностика** обычно не проводится ввиду выраженной картины болезни. Систематическому исследованию подвергают объекты, имеющие эпидемиологическое значение (почва, пыль, перевязочные материалы, препараты для парентерального введения).

Для выявления инфицированности клостридиями столбняка или их спорами ран больного, перевязочного материала и препаратов, предназначенных для парентерального введения, производят посев во флаконы или пробирки. Посевы прогревают при температуре 80° в течение 20 минут для подавления посторонней неспорогенной микрофлоры.

Через 2—10 суток культивирования при температуре 35° производят микроскопирование и определение токсина на мышах. При наличии клостридий столбняка на 1—2-е сутки у зараженных мышей развивается столбняк хвоста и животные погибают. У мышей, получивших противостолбнячную сыворотку, явлений столбняка не будет.

Если же столбнячного токсина при первичном посеве не было обнаружено, а микроскопическим исследованием выявлены микроорганизмы, сходные по морфологии с возбудителем столбняка, тогда исходную культуру высевают в конденсационную воду свернутой сыворотки. Через 24 часа в анаэробных условиях появляется тонкий налет по всей поверхности среды.

После 4—5 суток выдерживания при 37° лабораторных животных заражают культурой с жидкой питательной среды.

С целью обнаружения экзотоксина в экстрактах исследуемого материала ставят биологическую пробу. Центрифугат или фильтрат в дозе 0,5—1,0 мл вводят внутримышечно двум белым мышам. Такое же количество фильтрата смешивают с антитоксической сывороткой, оставляют на 40 минут при комнатной температуре и вводят двум мышам по 0,75 или 1,5 мл. Если в фильтрате содержался токсин, то через 2—4 суток первые две мыши погибнут, вторые (контрольные) останутся живыми.

**Лечение.** Антитоксическую противостолбнячную сыворотку вводят внутримышечно в дозах 100 000—200 000 МЕ. Наилучший результат дает гамма-глобулин крови людей, иммунизированных против столбняка. В качестве противосудорожных средств делают внутримышечные инъекции 25% раствора сернокислой магнезии или внутримышечно вводят аминазин, пипольфен, андаксин, диплацин, кондельфин, листенон, в клизмах — хлоралгидрат.

Наряду с серотерапией применяют и анатоксин в дозе 2 мл за 2 часа до введения сыворотки; через 5—6 дней в такой же дозе его вводят повторно, а также назначают сердечно-сосудистые средства и антибиотики. В комплексе предупредительных мероприятий входит хирургическая обработка ран.

Непривитым людям проводят активно-пассивную профилактику путем введения 0,5 мл анатоксина и 3000 МЕ антитоксической сыворотки; если травма тяжелой противостолбнячную сыворотку целесообразно назначать и привитым лицам. Полная доза сыворотки вводится после предварительной внутривенной пробы на чувствительность организма к лошадиному белку. Для этого в сгибательную поверхность пред-

плечья впрыскивают предварительно разведенную 1:100 сыворотку в дозе 0,1 мл. Если внутривенная проба отрицательная, вводят подкожно 0,1 мл неразведенной сыворотки и при отсутствии реакции через 30 минут — всю профилактическую дозу. При положительной внутривенной пробе (диаметр папулы более 1 см и большая зона красноты) разведенную 1:100 сыворотку вводят подкожно в дозах 0,5—1,0—2,0—5,0 мл с интервалами в 20 минут, затем впрыскивают 0,1—0,2 мл неразведенной сыворотки с интервалами 30 минут.

Всем лицам, получившим активно-пассивную профилактику, проводят активную иммунизацию столбнячным анатоксином.

При повторной легкой травме (не позже 14 дней) после первой профилактической дозы вторичное введение противостолбнячной сыворотки не рекомендуется.

**Профилактика** осуществляется путем предупреждения травм на производстве и в быту.

Активную иммунизацию проводят столбнячным анатоксином; в практику специфической профилактики столбняка у детей введены коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, ассоциированный дифтерийно-столбнячный анатоксин, химическая сорбированная тифо-паратифозно-столбнячная вакцина.

Прививки проводятся всем детям от 5—6 месяцев до 12 лет, сельским жителям определенных районов (по эпидемическим показаниям), строителям, лесозаготовителям, рабочим водопроводных, очистных и ассенизационных сооружений, торфяных предприятий, железнодорожного транспорта. В дальнейшем каждые 8—10 лет производят ревакцинацию.

Иммунизация анатоксином вызывает образование вполне достаточного количества антитоксина. Иммунитет сохраняется 2—3 года.

#### КЛОСТРИДИИ БОТУЛИЗМА

Возбудитель ботулизма (от лат. *botulus* — колбаса, *botulism* — отравление колбасным ядом) — *Clostridium botulinum* — был открыт в Голландии Э. ван Эрменгемом в 1896 г. Он был выделен из ветчины, послужившей источником

отравления 34 человек, и из кишок и селезенки умерших людей.

В западной Европе ботулизм был связан с употреблением колбасных изделий, в Америке — овощных консервов, в России — красной рыбы.

**Морфология.** Возбудитель ботулизма представляет собой крупную, с закругленными концами полиморфную палочку длиной 3—8 мк и шириной 0,5—0,8 мк, которая иногда образует короткие формы или длинные нити; слабо подвижна, имеет от 4 до 30 жгутиков; во внешней среде продуцирует овальные споры, расположенные терминаль-

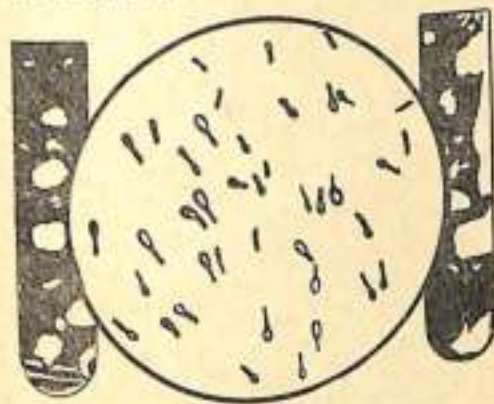


Рис. 109. Чистая культура и глубокие колонии *Clostridium botulinum*.

но или субтерминально, придающие микробу вид теннисной ракетки (рис. 109); грамположительна.

**Культивирование.** Клостридии ботулизма — строгие анаэробы, оптимальная температура роста для типов А, В, С, D — 34—35°, для типа Е — 25—28° (крайние границы 18—37°), выращиваются в обычных средах, рН 7,3—7,6, лучше в мясной или мозговой кашнице, которая темнеет; культуры издают острый запах прогорклого масла.

На сахарно-кровяном агаре Цейслера микробы развиваются в виде неправильной формы колоний с отростками или тонкими нитевидными ответвлениями, вокруг колоний образуются зоны гемолиза.

В агаре столбиком колонии напоминают комочки ваты или компактные скопления с нитевидными отростками.

На желатине возбудитель ботулизма образует круглые прозрачные колонии, окруженные небольшими зонами раз-

жижения, в дальнейшем колонии становятся мутными, бурными, с отростками в виде шипов.

В печеночном бульоне клостридии вначале растут с образованием мути, затем появляется компактный осадок на дне и жидкость просветляется.

**Ферментативные свойства.** Клостридии ботулизма (типы А и В) обладают протеолитическими свойствами и лецитиназной активностью, они расщепляют в жидкой среде кусочки тканей и яичный белок, разжижают желатину, выделяют сероводород, аммиак, летучие амины, кетоны, алкоholes, уксусную, масляную и молочную кислоты, молоко пептонизируют с выделением газа, ферментируют с образованием кислоты и газа глюкозу, мальтозу, глицерин.

**Токсикообразование.** Клостридии ботулизма продуцируют экзотоксин очень большой силы. Токсикообразование происходит при благоприятных условиях в культурах и пищевых продуктах (мясные, рыбные, овощные), а также в организме животных и человека.

Содержание поваренной соли в концентрации 6—8% препятствует размножению микроба и накоплению токсина. Нагревание до температуры 90° в течение 40 минут или кипячение в продолжение 10 минут разрушает токсин.

Ботулинический токсин в отличие от столбнячного и дифтерийного является устойчивым к действию желудочного сока и всасывается неизменным. Токсин возбудителя ботулизма типа А в дозе 6 мг может убить 60 млрд. мышей общим весом 1 200 000 тонн.

Токсин ботулизма получен в кристаллическом состоянии, его сила действия превосходит все известные до сих пор биологические яды.

Ботулинический токсин — глобулин — не изменяется при перекристаллизации. Он действует подобно ферментам, которые катализируют химические процессы в организме животных и человека с образованием больших количеств ядовитых веществ, обуславливающих клиническую картину отравлений.

**Антигенная культура и классификация.** Установлено наличие 5 серологических типов возбудителя ботулизма: А, В, С, D, Е. Наибольшей силой токсического действия для человека

обладают типы А, В, Е. Каждый тип характеризуется специфической иммуногенностью, связанной с Н-антигеном, и нейтрализуется соответствующей антитоксической сывороткой. Типы С и D являются возбудителями периферического паралича животных. Тип С, как это установлено за последнее время, вызывает заболевания и у человека. О-антиген является общим для всех типов.

**Резистентность.** Вегетативные формы возбудителя погибают при температуре 80° за 30 минут, споры выдерживают кипячение от 1½ до 6 часов при температуре 115°, они гибнут в продолжение 5—40 минут, при температуре 120° — за 3—22 минуты. В больших кусках мяса, в банках большой емкости они могут оставаться живыми и после автоклавирования их при температуре 120° в течение 15 минут. В 5% растворе фенола споры сохраняются до 1 суток, в культурах — до 1 года.

**Патогенность для животных.** К токсину возбудителя ботулизма чувствительны лошади, крупный и мелкий рогатый скот, норки, птицы, которые с испражнениями выделяют во внешнюю среду споры клостридий ботулизма; из экспериментальных животных восприимчивы морские свинки, белые мыши, кошки, кролики, собаки.

У лошадей обычно через 3 дня появляется паралич глотательной, жевательной и двигательной мускулатуры, летальность достигает 100%. У крупного рогатого скота ботулизм сопровождается бульбарным параличом, у птиц — расслаблением шейной мускулатуры и парезом ног.

У морских свинок через сутки развивается мышечная слабость, смерть наступает на 3—4-е сутки. На вскрытии отмечают гиперемии кишечника, вздутие желудка, переполнение мочевого пузыря. Белые мыши при расслаблении мышц живота и парезе задних конечностей погибают на 2-е сутки, у кошек развиваются паралич мышц глаз, нарушение аккомодации, афония, выпадение языка, понос.

Установлена природная очаговость ботулизма среди уток и других диких птиц. На территории западных районов Канады, Уругвая, США эпизоотии принимают колоссальные размеры. Природная очаговость связана с наличием

стоячих водоемов, богатых растительными остатками, в которых в жаркое время создаются благоприятные условия для анаэробноз. Интенсивное гниение сопровождается поглощением кислорода, что благоприятствует развитию клостридий ботулизма типа С и образованию больших концентраций экзотоксина в воде и щелочной грязи болот.

Кроме птиц, ботулизмом поражаются ондатры, лягушки. Во время перелетов птицы могут переносить возбудителей ботулизма из природных очагов по путям перелета.

**Патогенез и заболевание у человека.** Причиной отравления является употребление в пищу мясных продуктов, овощных консервов, колбасы, ветчины, соленой или копченой рыбы, чаще красной, рыбных консервов, маринованных грибов, мяса кур, уток и других продуктов, инфицированных возбудителем ботулизма.

Споры клостридий ботулизма обнаруживают не только в культивируемой почве, но и в девственной. Они были выделены в 70% проб почвы в Калифорнии, в 40% — на Северном Кавказе; их находили в прибрежной почве Азовского моря, в иле и морской воде, на поверхности овощей и фруктов, в кишечнике здоровых животных, в 5,4% случаев — в кишечнике свежей красной рыбы (осетр, белуга и др.), в 15—20% — в кишечнике и в 20% случаев — в тканях уснувшей рыбы.

Инфекционный процесс обуславливается экзотоксином, который всасывается через кишечник, поступает в кровь, поражает ядра продолговатого мозга, сердечно-сосудистую систему и мышцы. Установлено проникновение клостридий ботулизма и через раневую поверхность. Раньше ботулизм считали «чистым» токсикозом.

В настоящее время доказано, что клостридии находят в различных органах погибших от ботулизма людей. Следовательно, это заболевание является токсикоинфекционным.

При ботулизме наблюдают головокружение, головные боли, иногда рвоту, параличи глазных мышц, нарушение аккомодации, расширение зрачков, двойное видение, затруднение глотания, афонию, глухоту. Летальность очень высокая (40—60%).

**Иммунитет.** Перенесенная болезнь оставляет стойкий антиинфекционный (антитоксический и антибактериальный) иммунитет.

**Лабораторная диагностика.** Объектами исследования служат остатки пищи, вызвавшей отравление, кровь, моча, рвотные массы, испражнения, промывные воды, а от трупа — содержимое желудка, отрезки тонких и толстых кишок, лимфатические узлы, головной и спинной мозг.

Исследуемый материал засевают на питательную среду Китта — Тароши, предварительно прогретую при температуре 100° в течение 10 минут. Половина пробирок с посевами для освобождения от посторонней аспорогенной микрофлоры прогревают при температуре 80° в течение 20 минут и выращивают в анаэробных условиях. Выделенную чистую культуру идентифицируют по культуральным, биохимическим и токсигенным свойствам.

Для обнаружения токсина морским свинкам, белым мышам или кошкам подкожно или внутривенно вводят культуру или бульонные культуры, кровь, фильтрат бульонных культур, мочу больных или вытяжки из остатков пищи, причем одно контрольное животное заражают негретым материалом, второе — гретым. Кроме этого, 3 подопытным животным вводят фильтрат и антитоксическую сыворотку А, фильтрат и антитоксическую сыворотку В, фильтрат и антитоксическую сыворотку Е. Не гибнут животные, получившие прогретый материал и смесь, нейтральную антитоксином.

Применяют также метод определения фагоцитарного показателя, который значительно снижает в присутствии токсина реакцию непрямой гемагглютинации.

С целью выявления в воде ботулических токсинов типов А, В, С, D, Е разработан метод, который заключается в том, что токсины адсорбируют на тальке, затем взвесь тальки с токсином вводят животным.

**Лечение.** Больным ботулизмом промывают желудок раствором марганцовокислого калия или соды. Внутривенно (внутривенно или в спинномозговой канал) вводят поливалентную противоботулическую сыворотку в дозах по 10 000 МЕ типов А, С, Е и 5000 МЕ сыворотки типа В; при

отсутствии улучшения инъекции сыворотки делают через 5—10 часов в тех же дозах. Всем остальным лицам, принимавшим пищу, от которой заболел хотя бы один человек, сыворотку назначают с профилактической целью в дозе по 1000 или 2000 МЕ каждого типа. Для выработки активного иммунитета одновременно с сывороткой вводят и ботулический анатоксин по 0,5 мл каждого типа, трехкратно, с интервалом 3—5 дней. Из антибиотиков рекомендуются пенициллин, тетрациклин.

В качестве неспецифических средств подкожно вводят растворы поваренной соли или глюкозы, по показаниям применяют камфару, кофеин, витамин С, тиамин и как возбуждающее средство назначают 2—3 раза в день стрихнин.

**Профилактика.** Большое значение для предупреждения ботулизма имеет правильная организация технологии обработки продуктов на предприятиях пищевой промышленности, особенно консервов из мяса, рыбы и овощей, а также при копчении и солении рыбы, изготовлении колбасных изделий. Весьма опасны рыбные продукты домашнего копчения и соления, так как их часто изготавливают без соблюдения санитарных правил.

Пойманную рыбу освобождают от внутренностей и помещают в холодильник. Транспортировку рыбы производят с соблюдением установленного температурного режима и предохранения ее от загрязнения почвой, содержимым кишечника. Овощи тщательно моют. Варить мясо, рыбу рекомендуется небольшими кусками, не допускать хранения продуктов (окороки, балыки) большим объемом и многослойно, не производить консервов весом более 0,5 кг. Клостридии ботулизма, сохранившиеся после стерилизации, вызывают вздутие банок (бомбаж). Содержимое их издает запах прогорклого масла. Такие консервы нельзя продавать, они подлежат изъятию и тщательному исследованию. Засолку рыбы производят в крепком солевом растворе (тузлук) не ниже 10%. Консервы хранят в холодном месте.

В связи с широким распространением возбудителей ботулизма в природе многие авторы рекомендуют проводить активную иммунизацию ботулической

ским анатоксином людей, лошадей и коров.

Благодаря непрерывному повышению материального благосостояния, совершенствованию технологических процессов по обработке и консервированию пищевых продуктов, соблюдению санитарно-гигиенических правил и строгому государственному и санитарному контролю за производством, хранением и реализацией пищевых продуктов ботулизм в СССР стал исключительно редким заболеванием.

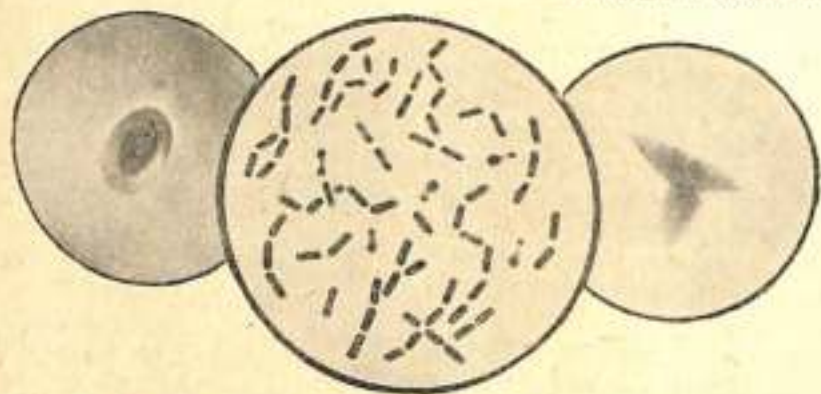


Рис. 110. Чистая культура и колонии *Clostridium perfringens*.

#### КЛОСТРИДИИ ГАЗОВОЙ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Газовая анаэробная инфекция (газовая гангрена) является заболеванием полимикробного характера. Она обусловливается действием нескольких видов возбудителей из рода *Clostridium* в ассоциации с различными аэробными микроорганизмами (патогенные стафилококки и стрептококки).

К возбудителям газовой анаэробной инфекции относятся: 1) *C. perfringens*, 2) *C. novyi*, 3) *C. septicum*, 4) *C. histolyticum*.

Патогенны для животных *C. chauvoei*, *C. fallax*, *C. sporogenes*.

К непатогенным клостридиям, играющим роль в патогенезе гангрены только в сочетании с патогенными микробами, принадлежат *C. aerofaecium* и *C. tertium*.

Первые 4 вида могут вызывать газовую анаэробную инфекцию каждый в отдельности, но обычно заболевание возникает при определенном сочетании нескольких сочленов паразитоценоза. Менее патогенные и непатогенные виды

сами по себе не вызывают заболевания, но они разрушают ткани, понижают окислительно-восстановительный потенциал и тем самым создают благоприятные анаэробные условия для развития патогенных видов.

#### *Clostridium perfringens*

Возбудитель открыт в 1892 г. М. Уэлчем и Г. Нетталом. Этот микроорганизм является нормальным обитателем кишечника людей и животных. Вне ор-

ганизма сохраняется годами в виде спор. Почти постоянно находится в почве.

В первую мировую войну его обнаруживали в 70—80% всех случаев газовой анаэробной инфекции, а во вторую мировую войну — в 91—100% случаев.

**Морфология.** *C. perfringens* представляет собой толстую, полиморфную, с закругленными концами неподвижную палочку, длиной 4—8 мк и шириной 1—1,5 мк (рис. 110).

В организме животных и человека она образует капсулу, во внешней среде — овальной формы спору, расположенную центрально или субтерминально и превышающую поперечник самой клостридии. Возбудитель хорошо окрашивается всеми анилиновыми красителями, грамположительным. В старых культурах чаще бывает грамотрицательным.

**Культивирование.** *C. perfringens* — менее выраженный анаэроб, чем остальные возбудители газовой анаэробной инфекции. Растет во всех питательных средах, применяемых для культивирования анаэробов. Оптимальная темпе-

ратура для ее роста 35—37° (крайние границы 16 и 50°), рН 6,0—8,0.

В среде Китта — Тароши она дает равномерную муть с обильной выработкой газа. В глубине агара столбиком колонии имеют вид дисков или чечевицек (рис. 110). На кровяном агаре с глюкозой образует гладкие дискообразные колонии серого цвета с ровными краями и возвышением в центре.

Под влиянием антибиотиков, фара, рентгеновых лучей многие типы *C. perfringens* утрачивают свойства анаэробов и становятся способными расти в аэробных условиях.

У полученных вариантов были выявлены типичные для аэробных микробов ферменты: каталаза и пероксидаза. Аэробные варианты атоксичны и непатогенны для лабораторных животных.

**Ферментативные свойства.** *C. perfringens* медленно разжижает желатину, свернутые кровяную сыворотку и белок куриного яйца, восстанавливает нитраты в нитриты, видола обычно не образует или образует в незначительном количестве, продуцирует летучие амины, альдегиды, кетоны и ацетилметилкарбинол. Интенсивно свертывает молоко в виде губки. В мясной среде образует масляную и уксусную кислоты и большое количество газов ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NH}_3$ ). Ферментативные свойства даны в табл. 17.

**Токсикообразование.** Микроб продуцирует сложный по химическому составу токсин (летальный токсин, гемотоксин, нейротоксин, некротический токсин). Кроме того, он продуцирует лецитиназу С, которая обладает свойством фермента и способностью расщеплять лецитин на фосфорилхолин и диглицерид. Лецитиназу отождествляют с  $\alpha$ -протоксином. *C. perfringens* образует протексиназу, фибринолизин, коллагеназу, гиалуронидазу, желатиназу, дезоксирибонуклеазу. В кишечнике человека лецитиназа С выполняет функцию пищеварительного фермента.

*C. perfringens* вызывает быстрый и полный распад (некротизацию) мышечной ткани. Этот процесс возникает в результате комбинированного действия на мышцы лецитиназы, коллагеназы и гиалуронидазы. Коллагеназа и гиалуронидаза разрушают соединительную ткань, входящую в состав мышц, а лецитиназа С — лецитин мембран

мышечных волокон. Гемолиз при газовой анаэробной инфекции обусловлен действием лецитиназы на лецитин стромы эритроцитов. Смерть животного наступает в результате быстро развивающейся асфиксии вследствие интенсивного разрушения эритроцитов и поражения нервных центров.

**Антигенная структура и классификация.** *C. perfringens* имеет 6 типов: А, В, С, D, E, F, которые отличаются друг от друга серологически и специфичностью своих токсинов.

Тип А является обитателем кишечника человека в естественных условиях и возбудителем газовой анаэробной инфекции при проникновении парентеральным путем. Тип В вызывает дизентерию ягнят и других животных, тип С — геморрагическую энтеротоксемию у овец, коз, поросят, телят, тип D — инфекционную энтеротоксемию у людей и животных, тип F — некротический энтерит у людей, тип E — энтеротоксемию у ягнят и телят.

**Резистентность.** Споры выдерживают кипячение в течение 8—90 минут. На вегетативные формы наиболее активно действует перекись водорода, аммиачное серебро, фенол в обычных концентрациях, принятых в практике дезинфекции.

**Патогенность для животных.** Из экспериментальных животных восприимчивыми являются морские свинки, кролики, голуби, мыши. На вскрытии погибших зараженных животных в месте введения токсина или микроба отмечают отек, расплавление ткани, скопление газа, в крови почти всегда находят клостридий.

#### *Clostridium novyi* (*C. oedematiens*)

Микроб открыт Ф. Нови в 1894 г. Этиологическая роль его при газовой инфекции была доказана в 1915 г. М. Вейнбергом и К. Сегеном. В возникновении газовой анаэробной инфекции занимает второе место; в почве обнаруживается в 64% случаев.

**Морфология.** *C. novyi* — крупная полиморфная палочка с закругленными концами; длина ее 5—14 мк, ширина 0,8—2 мк. Часто располагается короткими цепочками (рис. 111), подвижна, перитрих, имеет до 20 жгутиков; во внешней среде образует овальные спо-

ры, расположенные обычно субтерминально, в организме животных и человека капсулы не продуцирует, окрашивается грамположительно.

**Культивирование.** *Cl. pouyi* — наиболее строгий анаэроб. Оптимальная температура роста 35—38° (крайние границы 16 и 50°), рН 7,8. В среде Китта — Тароши растет с накоплением газа, выпадением осадка и просветлением среды. На сахарно-кровоном агаре образует шероховатые колонии с приподнятым центром и бахромчатыми кра-

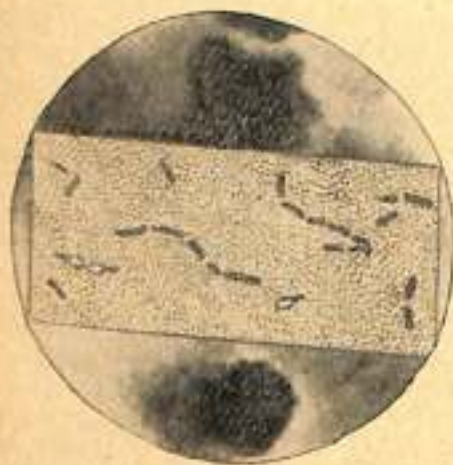


Рис. 111. Чистая культура и глубинные колонии *Clostridium pouyi*.

ям с зонами гемолиза. В агаре столбиком развивается в виде хлопьевидных колоний с компактным центром и отходящими от него тонкими нитями.

**Ферментативные свойства.** Микроб медленно разжижает желатину и вызывает ее почернение, свертывает молоко с появлением мелких хлопьев; с образованием кислоты и газа ферментирует глюкозу, мальтозу, глицерин; в результате расщепления углеводов образуются уксусная, масляная, молочная кислоты, а также альдегиды и алкоголь.

**Токсикообразование.** *Cl. pouyi* продуцирует сильный экзотоксин, более стабильный, чем токсин *Cl. perfringens*. В культурах выделяет активный гемолизин, который обладает свойствами лецитиназы.

**Антигенная структура и классификация.** *Cl. pouyi* имеет 4 типа: А, В, С, D. Тип А является возбудителем газовой анаэробной инфекции у человека, тип В

вызывает инфекционный гепатит — «черную болезнь овец», тип С — возбудитель бациллярного остеомиелита у быков, тип D — гемоглобинурии у телят.

**Резистентность.** Споры могут сохраняться во внешней среде, не теряя своей вирулентности, в течение 20—25 лет; прямой солнечный свет убивает их через сутки, от кипячения они погибают за 10—15 минут, в 3% растворе формалина — 10 минут. Весьма активным дезинфицирующим веществом является каменноугольный деготь.

**Патогенность для животных.** У овец *Cl. pouyi* вызывает некротизирующий гепатит, в ассоциации с непатогенными клостридиями — брадсет (острое геморрагическое воспаление слизистой сычуга и двенадцатиперстной кишки с развитием газов в пищеварительном канале, некротическим поражением печени), гемоглобинурию у телят.

При подкожном введении культуры кроликам, белым мышам, морским свинкам, голубям возникает студенистый, желеобразный отек, обычно без пузырьков газа. На вскрытии отмечается слабое изменение мышц, отечная ткань бесцветна или слегка гиперемирована.

### *Clostridium septicum*

Возбудитель был выделен в 1877 г. Л. Пастером и Ж. Жубером из крови коровы. В 1881 г. Р. Кох установил, что этот микроорганизм вызывает злокачественный отек. В почве встречается в 8% исследуемых проб.

**Морфология.** Клостридии полиморфны, длина их колеблется от 3 до 8 мк, толщина 0,6—0,8 мк; встречаются и нитевидные формы длиной до 50 мк (рис. 112); подвижны, перитрихи, капсулы в организме животных не продуцируют, споры располагаются центрально или субтерминально, грамположительны; в старых культурах появляются грамтрицательные особи.

**Культивирование.** Клостридии злокачественного отека — строгие анаэробы, температурный оптимум роста 37° (нижняя граница 16°), рН среды 7,6. Хорошо развиваются в мясо-пептонном бульоне и на мясо-пептонном агаре с добавлением 0,5% глюкозы. На глюкозо-кровоном агаре образуют сплошной нежный налет в виде причудливо пере-

плетающихся нитей на фоне гемолиза. В агаре столбиком колонии имеют вид клубков шерсти. В бульоне вызывают равномерную муть с последующим выпадением рыхлого, беловатого обильного слизистого осадка.

**Ферментативные свойства.** Микроб злокачественного отека медленно разжижает желатину, индола не образует, восстанавливает нитраты в нитриты, разлагает белки с выделением сероводорода и аммиака; мясной фарш краснеет, но не переваривается, культура издает острый запах; ферментирует

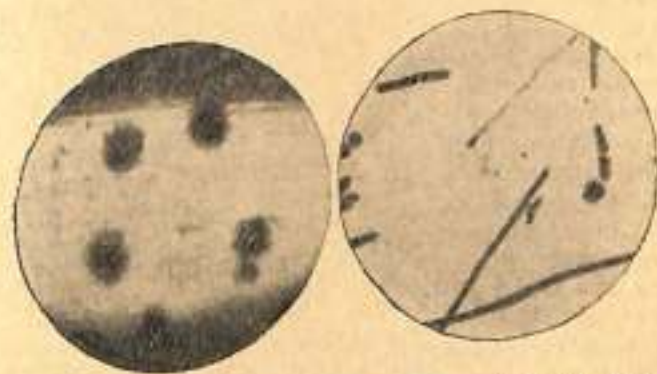


Рис. 112. Чистая культура и глубинные колонии *Clostridium septicum*.

с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, галактозу, мальтозу, лактозу, салицин, молоко свертывает медленно.

**Токсикообразование.** Возбудитель злокачественного отека вырабатывает летальный экзотоксин, некротизирующий токсин, гемотоксин, гиалуронидазу, дезоксирибонуклеазу, коллагеназу. Гемолитические свойства проявляются в отношении эритроцитов человека, лошади, барана, кролика и морской свинки.

**Антигенная структура и классификация.** При помощи реакции агглютинации у *Cl. septicum* установлено 4 разновидности; вырабатываемые ими токсины не отличаются между собой. Дифференциальные признаки связаны с характером строения Н-антигена. *Cl. septicum* имеет общие антигены с *Cl. chauvoei*, вызывающей газовую инфекцию у животных.

**Резистентность.** Такая же, как у *Cl. pouyi*.

**Патогенность для животных.** Из домашних животных заболевают лошади, овцы, свиньи, крупный рогатый скот. Зараженные морские свинки погибают через 18—48 часов. На вскрытии обнаруживают крепящиеся геморрагические отеки и переполненные кровью внутренние органы. Пораженные мышцы имеют влажный вид и светло-коричневый цвет. В мазках-отпечатках из срезов печени погибших животных можно обнаружить длинные изогнутые нити, состоящие из *Clostridium septicum*.

### *Clostridium histolyticum*

Возбудитель выделен в 1916 г. М. Вейнбергом и К. Сегеном. Он обладает способностью продуцировать протеолитический фермент — фибринолизин, который расплавляет ткани зараженного организма. Экзотоксин при внутривенном введении животным вызывает быстрый летальный исход. Патогенное действие для человека *Cl. histolyticum* в последние годы признается не всеми. Во вторую мировую войну ее роль в качестве возбудителя газовой анаэробной инфекции была незначительной.

Основные свойства патогенных видов клостридий представлены в табл. 17.

**Патогенез и заболевания у человека.** Газовая анаэробная инфекция характеризуется многообразным клиническим проявлением, которое зависит от целого ряда причин: количества патогенных анаэробных видов и их спутников—

непатогенных или условно патогенных анаэробных и аэробных микробов, находящихся в определенных ассоциациях, отражающих сложный процесс паразитоза, характера раны, иммунологического состояния организма.

Для развития внедрившихся возбудителей газовой инфекции необходимы мертвая или поврежденная ткань, а также низкий окислительно-восстановительный потенциал (состояние анаэробноза), который создается благодаря наличию некротизированных клеток пораженного участка и аэробной микрофлоры. В дальнейшем патогенные анаэробы сами некротизируют здоровую ткань.

Этот процесс особенно интенсивно развивается в мышцах ткани, содержащих большое количество гликогена, который является благоприятной средой для патогенных анаэробов — возбудителей газовой анаэробной инфекции. В первой фазе развития инфекционного процесса образуется отек, во второй фазе — гангрена мышц и соединительной ткани.

Продуцируемые клостридиями газовой инфекции экзотоксины действуют не только местно, вызывая разрушение мышечной и соединительной тканей, но и на весь организм. Возникает явление сильной интоксикации. На организм оказывают влияние токсические продукты распада тканей. Как установлено исследованиями С. М. Минервина с сотрудниками, экзотоксины возбудителей газовой анаэробной инфекции обладают потенцирующим действием. Совместное введение по  $1/4$  смертельных доз токсинов *Cl. perfringens* и *Cl. novyi* вызывает более выраженную реакцию, чем раздельное введение их в разные места.

В результате сосудосуживающего действия токсинов, отека и газообразования кожа становится бледной и блестящей, а затем бронзовой, температура в пораженных тканях всегда бывает более низкой, чем в здоровой ткани. Глубокому изменению подвергаются подкожная клетчатка, мышечная и соединительная ткани, развиваются дегенеративные изменения внутренних органов.

В патогенезе газовой анаэробной инфекции большое значение имеют и сами

возбудители, обладающие высокой инвазионностью. Чрезвычайно большую роль в развитии болезни играет состояние реактивности макроорганизма (травма, сопутствующие заболевания и т. д.).

При употреблении пищевых продуктов (брызга, молоко, творог, колбаса, треска и др.), обильно инфицированных *Cl. perfringens*, возникают токсикоинфекции или интоксикации. Они характеризуются коротким инкубационным периодом (2—6 часов), поносом, рвотой, головной болью, нормальной температурой тела или повышенной до  $38^\circ$ , ознобом, сердечной слабостью, судорогами икроножных мышц.

**Иммунитет.** При газовой инфекции невосприимчивость связана главным образом с наличием антитоксинов к наиболее часто встречающимся возбудителям раневой инфекции. При достаточном количестве антитоксина, например против  $\alpha$ -токсина *Cl. perfringens*, лещинная активность полностью исчезает.

Реакция между токсином и антитоксином в значительной степени зависит от присутствия лещина, являющегося субстратом для действия токсина. Если антитоксин добавляют через некоторые промежутки времени после того, как токсин находился вместе с лещином, то он не в состоянии обусловить нейтрализацию лещиназы и лишь несколько замедляет реакцию. Определенную роль играет и антибактериальный фактор, поскольку в патогенезе анаэробной инфекции доказано состояние бактериемии.

**Лабораторная диагностика.** Объектами для исследования служат кусочки пораженных и некротизированных тканей, отечная жидкость, перевязочный материал, хирургический шелк, а также кетгут, одежда, почва и т. д. Исследование производят по этапам:

1) микроскопия отделяемого раны для выявления *Cl. perfringens*;

2) выделение чистой культуры и ее идентификация по морфологии клостридий, капсулообразованию, подвижности, свертыванию молока, разжижению желатины, ферментации углеводов (см. табл. 17);

3) заражение белых мышей фильтра-тами бульонной культуры или кровью больных для выявления токсина;

4) реакция нейтрализации токсина антитоксином в опытах на белых мышках (ускоренный метод диагностики).

**Лечение и профилактика** состоит из следующих мероприятий: 1) хирургическая обработка ран; 2) раннее введение с профилактической целью поливалентной антитоксической очищенной и концентрированной сыворотки «Диаферм 3» по 10 000 МЕ против *Cl. perfringens*, *Cl. novyi* и *Cl. septicum*; с лечебной целью дозы сыворотки уве-

личивают в 5 раз (по 50 000 МЕ каждой сыворотки); 3) применение антибиотиков (стрептомицин, пенициллин, хлортетрациклин, грамицидин), сульфаниламидных препаратов, анаэробных фагов и дифага.

Лечение только одной сывороткой в ряде случаев не дает нужного эффекта, в то время как комплексное применение антитоксической сыворотки и антибиотиков сопровождается значительным снижением летальности.

## ПАТОГЕННЫЕ КОРИНЕБАКТЕРИИ

К семейству *Corynebacteriaceae*, порядку *Eubacteriales* относятся бактерии, имеющие булавообразные утолщения на концах: возбудитель дифтерии (от греч. *diphthera* — кожа, перепонка), дифтероида (непатогенные коринебактерии), листерии, *Erysipelothrix*.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ДИФТЕРИИ

Открытие возбудителя дифтерии предшествовали обширные клинические, патологоанатомические, эпидемиологические и экспериментальные исследования, которые в значительной степени подготовили почву для его обнаружения (Э. Клебс, 1883), выделения в чистый культуру (Ф. Леффлер, 1884), постановки культуры (Э. Ру и А. Иерсен, 1888), антитоксической сыворотки (Э. Беринг и С. Китагато, 1890) и дифтерийного анатоксина (Г. Рамон, 1923).

**Морфология.** Дифтерийные коринебактерии — *Corynebacterium diphtheriae* (от лат. *coruga* — булава) — прямые или слегка изогнутые (рис. 113) палочки длиной 1—8 мк и шириной 0,3—0,8 мк, полиморфные, лучше окрашиваются по полюсам (см. рис. 6 и 117, а), на которых расположены Эричулы волотина (зерна Бабеша — Эринулы волотина (зерна Бабеша — Эринулы волотина (зерна Бабеша — Эринулы волотина). У дифтерийных коринебактерий можно часто наблюдать булавообразные утолщения по концам; иногда появляются ветвистые и нитевидные формы, а также короткие формы, почти кокковидные и дрожжеподобные (см. рис. 48—49). В мазках они располагаются под углом, принимая вид растопыренных пальцев, не образуют спор, капсул и жгутиков, грамположительны.

При старении цитоплазма дифтерийных коринебактерий приобретает «зеровидную», неравномерно окрашивающуюся полосатость.

**Культивирование.** Возбудитель дифтерии — аэроб или факультативный аэроб, оптимальная температура роста  $34—37^\circ$  (крайние границы 15 и  $40^\circ$ ), рН среды 7,2—7,6, хорошо культивируется на средах, содержащих белок (свернутая сыворотка, кровяной агар, сывороточный агар), а также на сахарном бульоне. На среде Ру (свернутая лошадиная сыворотка) и среде Леффлера (3 части бычьей сыворотки + 1 часть сахарного бульона) дифтерийные коринебактерии развиваются в течение 16—18 часов; рост их напоминает шагреневую кожу; колонии между собой не сливаются.

По культуральным и биологическим свойствам коринебактерии дифтерии подразделяются на три типа: *gravis*, *mitis* и *intermedius*, которые отличаются друг от друга по ряду признаков.

Коринебактерии типа *gravis* на теллуриновом агаре, содержащем дефибринированную кровь и теллуриды калия, образуют крупные, шероховатые (R-формы), розеткообразные колонии (рис. 114, а) черного или серого цвета. Они ферментируют декстрин, крахмал и гликоген, в бульоне образуют поверхностную пленку и зернистый осадок, обычно высокотоксичны и обладают более выраженными инвазионными свойствами.

Коринебактерии типа *mitis* растут на теллуриновом агаре в виде темных, гладких (S-формы), блестящих колоний (рис. 114, б). Они не ферментируют крахмала и гликогена, декстрин фер-

Основные свойства возбудителя дифтерии и дифтероида

Название вида	Патогенность для человека и животных	Образование экзотоксинов	Генезис антигенных структур	Образование грама-элементов	Оптимальная температура к кислороду	Разлагающая оксидаза	Ферментация углеводов, мочевины, крахмала						
							глюкоза	мальтоза	галактоза	лактоза	арабиноза	крахмал	мочевина
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>					Факультативные аэробы	-	+	+	-	-	+	-	+
<i>t. gravis</i>	+	+	+	+		-	+	+	-	-	-	-	+
<i>t. mitis</i>	+	+	-	+		-	+	+	-	-	-	-	+
<i>t. intermedius</i>	+	+	-	+		-	+	+	-	-	-	-	+
<i>Corynebacterium pseudodiphthericum</i>	-	-	-	±	Аэроб	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>Corynebacterium xerosis</i>	-	-	-	±	Факультативный аэроб	-	+	+	+	-	-	-	-
<i>Corynebacterium enzymicum</i>	+	-	-	-	То же	+	+	+	+	-	-	?	-
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	-	+	+	-	» »	+	+	+	+	-	-	-	-

менты не постоянно, вызывают гемолиз эритроцитов всех видов животных, в бульоне образуют диффузное помутнение. Культуры этого типа, как правило, менее токсигенны и инвазивны, чем коринебактерии *gravis*. Коринебактерии типа *intermedius* занимают промежуточное положение.

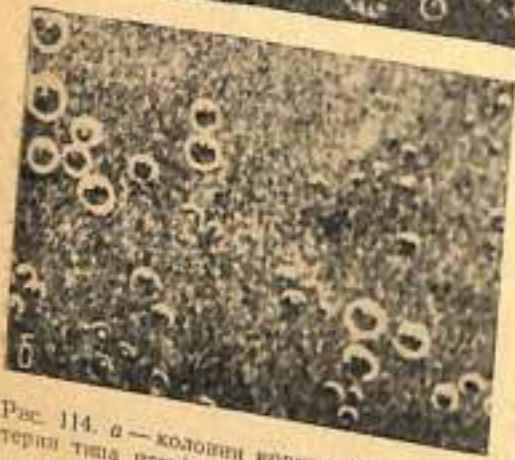
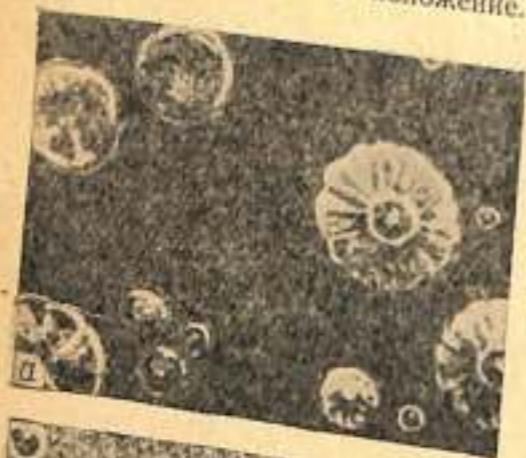


Рис. 114. а — колонии коринебактерий дифтерии типа *gravis*; б — колонии коринебактерий дифтерии типа *mitis*.

мал, декстрин, глицерин. Способность ферментировать углеводы может быть разрушена вследствие мутаций, рекомбинации и изменений функций репрессоров.

**Токсинообразование.** Дифтерийные коринебактерии продуцируют в бродячих культурах сильный экзотоксин в малых дозах вызывающий интоксикацию у морских свинок.

В состав дифтерийного токсина входит большое количество свободного азота, который выполняет функцию катализатора химических реакций в организме. Токсигенные штаммы дифтерийных коринебактерий характеризуются выраженной дегидразной активностью, в то время как нетоксигенные штаммы не обладают этим свойством.

Дифтерийный токсин неустойчив. Он легко разрушается под влиянием температуры, света и кислорода воздуха. Сравнительно резистентен к действию ультразвука. После добавления к токсину 0,3—0,4% формалина с последующим выдерживанием при температуре 38—40° в течение 2—4 недель происходит превращение его в анатоксин, который обладает большей устойчивостью по отношению к физическим и химическим воздействиям, чем исходный токсин.

Под влиянием умеренного флага бактерий типа *gravis* в ряде случаев происходит фаговая конверсия, и тогда дифтерийные коринебактерии типа *mitis* становятся более токсигенными.

**Токсинообразование** у производственных штаммов *Corynebacterium diphtheriae* Парка—Вильямса 8 и Вейсенс связывают с наличием у них микрокапсул, а также химических компонентов (диаминомелиновая кислота, трегалоза, манноза).

**Антигенная структура.** Путем реакции агглютинации у возбудителя дифтерии установлено 57 серологических типов. Все они образуют токсины, которые не отличаются между собой и полностью нейтрализуются стандартным дифтерийным антитоксином. Рядом авторов установлено наличие у коринебактерий дифтерии типоспецифических термолабильных поверхностных протейновых антигенов (К-антигенов) и группоспецифических термостабильных соматических полисахаридных антигенов.

Они образуют мелкие (RS-формы) колонии черного цвета на теллуритовом агаре, не ферментируют крахмала и гликогена, в бульоне растут с появлением мути и зернистого осадка.

**Ферментативные свойства.** Дифтерийные коринебактерии (все три типа) не свертывают молока, не разлагают мочевину, не выделяют индола, слабо образуют сероводород, восстанавливают нитраты в нитриты, а также теллуриды калия, вследствие чего колонии дифтерийных коринебактерий на теллуритовом агаре становятся черными или серыми. Дифтерийные коринебактерии ферментируют глюкозу и левулезу, не постоянно галактозу, мальтозу, крах-

**Классификация.** Род коринебактерий включает патогенные и непатогенные для человека виды, условно объединенные в группу дифтероида. Большинство дифтероида принадлежит к обитателям внешней среды (вода, почва, воздух), некоторые из них — к комменсалам организма человека. Среди дифтероида имеются виды, патогенные для животных (*Corynebacterium enzymicum*). Дифференциальные признаки дифтерийных коринебактерий и дифтероида приведены в табл. 18. Наиболее веский критерий дифференциации дифтерийных коринебактерий и дифтероида — токсинообразование. Однако это свойство не может служить надежным признаком для идентификации, так как среди дифтерийных бактерий имеются штаммы, не образующие экзотоксина, но обладающие способностью вызывать заболевания у человека.

**Резистентность.** Дифтерийные коринебактерии сравнительно устойчивы к вредному влиянию факторов внешней среды. На свернутой сыворотке они остаются жизнеспособными до 1 года, при комнатной температуре — до 2 месяцев, на детских игрушках — до нескольких суток. Коринебактерии довольно долго сохраняются в пленках больных дифтерией, особенно если

пленки не подвергаются действию света. От действия температуры 60° и 1% раствора фенола коринебактерии погибают в течение 10 минут.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях животные дифтерией не болеют. Вирулентные дифтерийные коринебактерии были обнаружены у лошадей, коров, собак. Однако эпидемиологическая роль домашних животных при дифтерии незначительна.

Из лабораторных животных наиболее восприимчивы морские свинки и кролики. При заражении их культурой или токсином у них развивается типичная картина токсикоинфекции с образованием на месте введения воспаления, отека, некроза. Внутренние органы гиперемированы, особенно надпочечники, в которых наблюдаются кровоизлияния.

**Патогенез и заболевание у человека.** Источником инфекции являются больные дифтерией и носители. Болезнь передается воздушно-капельным путем, иногда с частицами пыли; передача возможна также через различные предметы (игрушки, посуда, книги, полотенца, платки и т. д.), пищевые продукты (молоко, различные холодные блюда и др.), инфицированные дифтерийными коринебактериями.

В эпидемиологии дифтерии большую роль играют носители. В среднем количество носителей из реконвалесцентов и здоровых лиц составляет 3—5%.

Наибольшую заболеваемость отмечают осенью, что объясняется увеличением скученности детей в осеннее время года и снижением сопротивляемости организма под влиянием охлаждения.

В патогенезе дифтерии ведущую роль играет экзотоксин. Многими исследователями установлено, что дифтерийные коринебактерии обладают способностью продуцировать гиалуронидазу и проникать в кровь и ткани больных людей и зараженных животных, поэтому дифтерию рассматривают как токсикоинфекцию.

В клинике и эксперименте на животных доказано влияние на развитие болезни патогенных стафилококков и стрептококков, которые в значительной степени усиливают тяжесть инфекции. В некоторых случаях заболевание дифтерией может быть вызвано и нетоксигенными дифтерийными коринебактериями, а также анаэробными коринебактериями. Определенное значение в патогенезе дифтерии имеет состояние повышенной чувствительности к дифтерийным коринебактериям и продуктам их жизнедеятельности.

У человека на месте внедрения возбудителя дифтерии (зев, нос, трахея, конъюнктив глаза, кожа, вульва, влагалище, раневая поверхность) образуются пленки с большим количеством дифтерийных коринебактерий и других микробов. Продуцируемый экзотоксин вызывает некроз и дифтеритическое воспаление слизистых оболочек или кожи; всасываясь, он поражает нервные клетки, сердечную мышцу и паренхиматозные органы, обуславливая явления общей тяжелой интоксикации.

Глубокие изменения происходят в сердечной мышце, сосудах, надпочечниках, а также в центральной и периферической нервной системе.

По локализации процесса наиболее часто наблюдаются дифтерия зева и дифтерийный круп, затем — дифтерия носа. Сравнительно редко встречается дифтерия глаз, ушей, половых органов, кожи. Дифтерия зева составляет более 90% всех заболеваний, второе место занимает дифтерия носа.

**Иммунитет.** При дифтерии невоспри-

имчивость зависит главным образом от содержания антитоксина в крови. Нельзя, однако, исключать определенной роли и антибактериального компонента, связанного с фагоцитозом и наличием опсонин, агглютининов, преципитинов и комплементсвязывающих веществ. Иммунитет при дифтерии носит антиинфекционный (антитоксический и антибактериальный) характер.

**Реакция Шика.** Определяют наличие антитоксина в крови у детей при помощи реакции Шика. В предплечье внутрикожно вводят  $1/40$  Dпт токсина для морской свинки в объеме 0,2 мл. При положительной реакции, свидетельствующей об отсутствии иммунитета, на месте введения через 24—48 часов появляется краснота и припухлость диаметром до 2 см. Положительная реакция Шика наступает при отсутствии антитоксина или наличии его в 1 мл сыворотки крови не более 0,005 АЕ. Отрицательная реакция Шика является в известной степени показателем невосприимчивости к дифтерии. В связи с тем что дифтерийный экзотоксин вызывает состояние сенсibilизации и обуславливает у многих детей развитие тяжелых реакций, считается целесообразным в значительной мере сократить применение реакции Шика и проводить ее с большой осторожностью.

Наиболее восприимчивы к дифтерии дети в возрасте от 1 года до 4 лет. В последнее время отмечено относительное увеличение заболеваемости среди лиц в возрасте 15 лет и старше.

После перенесенной дифтерии иммунитет менее прочный, чем при других заболеваниях детского возраста (корь, коклюш). В 6—7% случаев наблюдаются повторные заболевания дифтерией.

**Лабораторная диагностика.** Объектом для исследования служит отделяемое зева, носа, иногда вульвы, глаз, кожи, которое берут стерильным ватным тампоном.

Материал, подлежащий исследованию, высевают на специальные среды — свернутую сыворотку, среду Клауберга II, кровяной теллуритовый агар, сывороточно-теллуритовый агар и др. Через 12—24—48 часов культивирования производят микроскопию мазков. По результатам микроскопии дают предварительный ответ.

Дифтерийные коринебактерии не всегда бывают типичными. В ряде случаев возбудитель принимает форму коротких палочек, расположенных не под углом, а беспорядочно, со слабо выраженной зернистостью. Наиболее часты ошибки, если исследование ограничивается только методом микроскопии. За дифтерийные коринебактерии могут быть ошибочно приняты другие виды микробов или непатогенные коринебактерии, морфологически сходные с дифтерийными (рис. 115). Кроме того, образование гранул волотина происходит не всегда и, следовательно, этот признак не является абсолютным. Поэтому в настоящее время лабораторную диагностику дифтерии осуществляют путем выделения чистой культуры и идентификации ее по культуральным, биохимическим, серологическим и токсигенным признакам.

Дифференциацию токсигенных и нетоксигенных штаммов дифтерийных коринебактерий производят подкожным или внутрикожным заражением морских свинок либо методом преципитации в агаре. Последний способ является сравнительно доступным и может быть выполнен в любой лаборатории. Он основан на способности дифтерийного токсина вступать в соединение с антитоксином (см. стр. 144) и образовывать преципитаты в виде стрел-усиков (рис. 116), которые сходятся между собой, в то время как преципитаты, образуемые нетоксигенными штаммами, перекрещиваются и не сходятся.

**Лечение.** Больным дифтерией вводят антитоксическую сыворотку в дозах 5000—15 000 МЕ при средней тяжести заболевания и 30 000—50 000 МЕ при тяжелых формах, а также хлортетрациклин, пенициллин, стрептомицин, оксифтетрациклин, эритромицин, сульфаниламидные препараты, сердечные средства, производят переливание крови и плазмы, назначают кортикостероиды, для повышения иммунологического состояния организма — выработки собственного антитоксина — рекомендуются введение в определенных дозах дифтерийного анатоксина.

Санацию носителей производят антибиотиками. Хороший результат наблюдают при использовании тетрациклина,

эритромицина и окситетрациклина в сочетании с витамином С.

**Профилактика.** Общие противоэпидемические мероприятия заключаются в ранней диагностике, немедленной госпитализации, полноценной дезинфекции помещения и предметов, в выявлении носителей и систематическом проведении санитарно-просветительной пропаганды.

Специфическую профилактику проводят путем активной

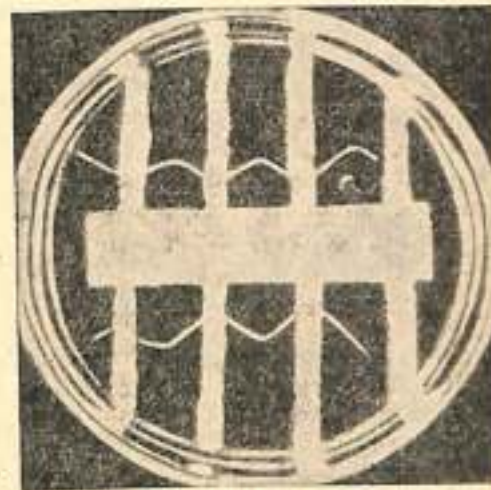


Рис. 116. Образование преципитатов токсигенными культурами коринебактерий дифтерии.

иммунизации. Существует несколько препаратов, используемых для специфической профилактики дифтерии: коклюшно-дифтерийная вакцина, очищенный адсорбированный анатоксин, коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, ассоциированный дифтерийно-столбнячный анатоксин. Все эти препараты применяют согласно инструкциям или наставлениям.

Следует отметить, что не все привитые дети приобретают иммунитет против дифтерии. В среднем 5—10% иммунизированных остаются восприимчивыми, рефрактерными (не обладающими способностью под влиянием иммунизации вырабатывать антитела). Предполагают, что причиной рефрактерности является состояние агаммаглобулинемии или гипогаммаглобулинемии (см. стр. 135), толерантности (см. стр. 136).

Полвека назад дифтерия была грозным заболеванием детей. В России



в 1886—1912 гг. ежегодно заболело более 250 000 человек. Летальность была очень высокой — 12—30%.

Благодаря введению обязательной иммунизации против дифтерии достигнуты большие успехи в борьбе с этой

## ПАТОГЕННЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

К роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomyetales* принадлежат бактерии, характеризующиеся способностью к ветвлению, кислото-, спирто- и щелочустойчивостью.

В род микобактерий входят возбудители туберкулеза, лепры и ряд кислотоустойчивых сапрофитов (см. табл. 19), обнаруживаемых в организме холоднокровных, на различных злаках, в почве, навозе, молоке, масле и др.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗА

Микобактерия туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) человека была открыта в 1882 г. Р. Кохом. Им же были изучены вопросы патогенеза и иммунитета при этом заболевании. Большим событием следует считать получение живой вакцины против туберкулеза, с помощью которой стало возможным широкое проведение специфической профилактики этой болезни. Введение в практику стрептомицина, изониазида, ПАСК и других препаратов вооружило современную медицину мощными средствами борьбы с туберкулезом.

**Морфология.** Микобактерии туберкулеза — тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки длиной 0,5—4 мк и шириной 0,3 мк. Они иногда имеют небольшие вздутия на концах, неподвижны, грамположительны, не образуют спор и капсул, полиморфны. Микобактерии плохо окрашиваются обычными методами, но хорошо красятся по Цилю—Нильсену (см. рис. 117, 4; 118, 3).

Выявлены палочковидные, нитевидные, ветвящиеся, зернистые, кокковидные, фильтрующиеся формы.

В культурах встречаются формы, сходные с актиноциетами. Доказано существование фильтрующихся форм туберкулезных микобактерий; при введении в организм мор-

инфекцией. Заболеваемость дифтерией в 1963 г. по сравнению с 1913 г. снизилась в 86 раз. Смертность от дифтерии уменьшилась более чем в 300 раз. Поставлена задача ликвидации заболеваний дифтерией в ближайшие годы.

ской свинки они превращаются в кислотоустойчивые и видимые в световой микроскоп. Установлены также «защитлярные» G-формы (мелкие структуры), которые в большинстве своем образуются при неблагоприятных условиях.

При электронной микроскопии на концах клеток выявлено наличие гранул и вакуолей. Цитоплазма молодых культур гомогенна, старых — зерниста. Кислотоустойчивость объясняется наличием у туберкулезных микобактерий большого количества миколовой кислоты и липидов.

Липиды туберкулезных микобактерий состоят из трех фракций: 1) фосфатидной, растворимой в эфире; 2) жировой, растворимой в эфире и ацетоне; 3) восковой, растворимой в хлороформе и эфире.

Среди туберкулезных микобактерий имеются зернистые кислотоподатливые формы, легко окрашивающиеся по Граму в фиолетовый цвет, — зерна Мухи, и кислотоустойчивые фрагменты микобактерий туберкулеза — «осколки» Шленгера.

**Культивирование.** Туберкулезные микобактерии растут на элективных средах: свернутой сыворотке, глицериновом агаре, глицериновом картофеле, в глицериновом бульоне и яичных средах (Петрова, Петраньяни, Дорсе, Левенштейна, Любенау, Виноградова и др.). Их можно культивировать в синтетической среде Сотона, содержащей аспарагин, глицерин, лимоннокислое железо, фосфорнокислый калий и другие вещества.

Туберкулезные микобактерии нуждаются в определенных концентрациях витаминов (биотин, никотиновая кислота, рибофлавин и др.). На глицериновом (2—3%) агаре едва заметный рост их проявляется через 8—10 дней после посева, а через 2—3 недели образуется сухой налет слабо желтого цвета. Лучше и быстрее (на 6—8-й день) разви-

ваются туберкулезные микобактерии на яичной среде Петрова, состоящей из яичного желтка, мясного экстракта, агара, глицерина и гениана фиолетового.

В глицериновом (4—5%) мясо-пептонном бульоне туберкулезные микобактерии через 10—15 дней образуют тонкую нежную пленку, которая постепенно утолщается, становится ломкой (рис. 119), приобретает бугристо-морщинистый вид и желтоватый цвет; бульон остается прозрачным.

Возбудитель туберкулеза с успехом выращивают по методу микрокультур Прайса и глубинному методу Школьниковой в цитратной крови кролика или барана. Рост появляется на 3—6-й день.

Для выращивания микобактерий туберкулеза в специальных лабораториях применяют синтетические и полусинтетические среды.

Микобактерия туберкулеза — аэроб, оптимальная температура роста 37°, крайние температурные пределы 24—42°, реакция среды почти нейтральная (рН 6,8—7,2), но рост возможен и в пределах рН 6,0—8,0.

Туберкулезные микобактерии диссоциируют из типичных R-форм в атипичные S-формы. Отдельные штаммы в старых культурах вырабатывают желтый пигмент.

**Ферментативные свойства.** У микобактерий туберкулеза обнаружены протеолитические ферменты, расщепляющие белок в щелочной и кислой среде; они содержат дегидразы, ферментирующие аминокислоты, алкоголь, глицерин и многочисленные углеводы. Туберкулезные микобактерии обладают редуцирующей способностью (восстанавливают соли теллуристой кислоты — навливают соли теллуристой кислоты — теллурид калия, расщепляют оливковое, касторовое масло и др.), продуцируют лецитиназу и глицерофосфатазу, уреазу, ферментирующие лецитин, фосфатиды, мочевины.

**Токсикообразование.** Туберкулезные микобактерии экзотоксина не продуцируют. Они содержат токсические вещества, освобождающиеся при распаде клеток.

Р. Кох в 1890 г. из туберкулезных микобактерий получил вещество «туберкулин». Имеются несколько препаратов туберкулина. «Старый» туберку-

лин Коха представляет собой 5—6-недельную культуру в глицериновом бульоне, стерилизованную текучим паром (100°) в течение 30 минут, выпаренную при температуре 70° до 1/10 первоначального объема и профильтрованную через фарфоровые свечи. «Новый» туберкулин Коха — высушенные микобактерии туберкулеза, растертые в 50% глицерине до получения гомогенной массы. Получен туберкулин из туберкулезных микобактерий бычьего вида. Он содержит белковые вещества, жирные кислоты, липиды, нейтральные жиры, кристаллический алкоголь. Кроме того, имеются туберкулины, свободные от балластных веществ PPD (purified protein derivative) и PT (purificatum tuberculinum).

Туберкулин токсичен для больных туберкулезом морских свинок (от введения 0,1 мл стандартного препарата погибает 50% подопытных животных). У здоровых морских свинок туберкулин в небольших дозах не вызывает никаких изменений.

Химический состав токсических веществ туберкулезных микобактерий до сих пор точно не определен. Известно, что токсины туберкулезных микобактерий состоят из белковых веществ (альбуминов и нуклеопротеидов). Из вирулентных туберкулезных микобактерий выделены фосфатиды, способные вызывать характерные изменения у кроликов. Наибольшей активностью обладает фтионовая кислота.

Из туберкулезных микобактерий при кипячении с вазелиновым маслом были извлечены весьма токсические вещества, которые в тысячных долях миллиграмма оказывали губительное действие на морских свинок.

Вирулентные микобактерии в отличие от неvirulentных содержат в большом количестве липидно-полисахаридные компоненты. Очень высокой токсичностью характеризуется липидная фракция, обуславливающая склеивание (корд-фактор) микобактерий и их рост в виде кос и жгутов (см. рис. 118, 2).

**Антигенная структура.** Реакциями агглютинации и связывания комплемента установлено несколько видов микобактерий: млекопитающих (человека, крупного рогатого скота, грызунов), птиц, холоднокровных сапрофитов. Человеческий вид не отличается серологически

Общая характеристика патогенных микобактерий

Таблица 19

Название микобактерий	Морфология	Форма колоний	Скорость роста в блых	Оптимальная температура роста
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium bovis</i>	Тонкие, зернистые, слегка изогнутые Толстые, короткие	Щекооватые, плоские, патогенны в R-форме Гладкие, полушаровидные, мелкие, патогенны в S (или R)-форме	15—20 25—30	37—37,5° 37—37,5°
<i>Mycobacterium microfi</i> <i>Mycobacterium avium</i>	Тонкие, полиморфные Тонкие, зернистые	Щекооватые, патогенны в R-форме Гладкие, полушаровидные, патогенны в S-форме	30—40 10—20	37° 41—42° (45°)
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	Толстые, короткие, полиморфные, сегментированные	Бесцветные, желтовато-оранжевые, сморщенные, сухие, патогенны в R-форме	40—60	38,5°
<i>Mycobacterium leprae</i>	Тонкие, зернистые, прямые	—	—	—
<i>Mycobacterium lepraemurium</i>	Тонкие, длинные	На искусственных средах не растут	—	—

от бычьего и мышного видов. Антигены микобактерий вызывают выработку в низких титрах агглютининов, опсониннов, преципитинов и комплемент-связывающих антител. Считают, что туберкулин является своеобразным антигеном (гаптеном). Одни исследователи относят его к высокомолекулярным соединениям, другие — к липидам и третьи — к низкомолекулярным соединениям. Однако точно не установлено, с каким из антигенов туберкулезных микобактерий связано возникновение иммунитета. Только высокомолекулярный туберкулин можно считать полноценным антигеном, способным вызывать образование соответствующих антител.

Туберкулезные микобактерии и туберкулин обладают свойствами аллергена и при действии на инфицированный туберкулезом организм вызывают местную, очаговую и общую реакции.

По данным ряда исследователей, антиген туберкулезных микобактерий содержит протенины, липиды, особенно много имеется в нем фосфатидов и липидо-полисахаридов. В опытах на животных установлено, что липидо-полисахаридо-протенидные комплексы защищают организм от заболевания его туберкулезом.

Туберкулин широко используют для воспроизведения аллергических проб: реакции Пирке и Манту у человека,

Коха и Кальметта у животных; при помощи этих проб определяется зараженность туберкулезными микобактериями.

Классификация микобактерий, патогенных для людей, крупного рогатого скота, грызунов, птиц, представлена в табл. 19. Имеются туберкулезные микобактерии холодоустойчивых и кислотоустойчивых сапрофитов.

Кроме основных видов, существуют атипичные кислотоустойчивые (паратуберкулезные) микобактерии, которые, как предполагают, являются мутантами или вариантами туберкулезных микобактерий, сформировавшихся в организме больного под влиянием антибактериальной терапии и защитных механизмов инфицированного макроорганизма. Их подразделяют на три группы:

1) фотохромные, выделяющиеся преимущественно от людей во время болезни. Эти микобактерии вырабатывают лимонно-желтый пигмент в культуре на свету и не вырабатывают пигмента при культивировании без доступа света, полиморфны, мало вирулентны для морских свинок и вирулентны для мышей при внутривенном заражении; 2) нефотохромные, имеющие белый, сероватый или желтоватый цвет. Такие пигменты образуются не под влиянием света, резистентны к ПАСК, не вирулентны для морских свинок и кроликов, но патогенны для мышей и хомяков; 3) ско-

тохромные, которые при культивировании в темном месте окрашиваются в ярко-оранжевый цвет, более резистентны к антибактериальным препаратам, чем типичные микобактерии туберкулеза.

Резистентность. Туберкулезные микроорганизмы по сравнению с другими, не образующими спор бактериями, более устойчивы к воздействию внешних факторов. Резистентность их связана с высоким содержанием в клетках липидов (25—40%).

В проточной воде микобактерии туберкулеза сохраняются более года, в почве и навозе — до 6 месяцев, на листьях книг — свыше 3 месяцев, в высушенной мокроте — 2 месяца, в дистиллированной воде — несколько недель, в желудочном соке — 6 часов. Они легко обезвреживаются при температуре 100—120°; чувствительны к солнечному свету.

Патогенность для животных. Туберкулез — инфекция, широко распространенная среди крупного рогатого скота, кур, индеек и др.; реже болеют свиньи, мелкий рогатый скот.

К человеческому виду микобактерий туберкулеза довольно устойчив крупный и мелкий рогатый скот, весьма чувствительны морские свиньи, заражение которых заканчивается генерализованной инфекцией и гибелью животных; при заражении кроликов развивается хронический туберкулез.

Бычий вид микобактерий туберкулеза патогенен для многих видов домашних (коровы, овцы, козы, свиньи, лошади, кошки, собаки) и диких млекопитающих. Кролики, морские свиньи при заражении заболевают острым туберкулезом, который всегда заканчивается летально.

Крупный рогатый скот и, реже, мелкий рогатый скот может болеть паратуберкулезом (хроническим специфическим гипертрофическим энтеритом), который вызывается *Mycobacterium paratuberculosis*. Болезнь характеризуется длительным латентным периодом, хроническим течением с явлениями кишечных диспепсий, поносом. В результате истощения животные погибают. Паратуберкулез иногда принимает эпизоотический характер.

Птичий вид микобактерий туберкулеза вызывает заболевание у кур, ин-

деек, цесарок, павлинов, фазанов, голубей, а также у водоплавающей птицы. В естественных условиях птичьим видом туберкулеза могут заражаться и заболеть домашние животные (лошади, свиньи, козы, реже крупный рогатый скот), а в некоторых случаях и люди.

Из экспериментальных животных к птичьему виду туберкулеза очень восприимчивы кролики, которые при заражении малыми дозами заболевают генерализованным туберкулезом. Морские свиньи относительно устойчивы: подкожное введение культуры вызывает у них поражение лимфатических узлов с образованием казеозных очагов.

Мышиный вид микобактерий туберкулеза весьма патогенен для полевок. У кроликов и морских свинок при искусственном заражении этим видом микобактерий развивается хронический туберкулезный процесс.

Патогенез и заболевание у человека. Установлено, что туберкулез у человека вызывается двумя видами микобактерий — человеческим (*Mycobacterium tuberculosis*) и бычьим (*Mycobacterium bovis*). На человеческий вид приходится 90% всех случаев заболеваний, на бычий — 10%. В некоторых случаях заболевание человека туберкулезом возможно и в результате заражения птичьим видом (при употреблении в пищу недостаточно проваренного мяса кур или их яиц, инфицированных *Mycobacterium avium*). За последние годы возрос удельный вес атипичных микобактерий (рис. 120), которые вызывают самые многообразные клинические формы туберкулеза у людей.

Заражение туберкулезом происходит через дыхательные пути — воздушно-капельным и пылевым путем, иногда через рот с пищевыми продуктами, инфицированными туберкулезными микобактериями, через кожу и слизистые оболочки; возможно также внутритробное инфицирование через плаценту.

При аэрогенном заражении первичный инфекционный очаг развивается в легких, а при алиментарном — в мезентериальных лимфатических узлах. При низкой сопротивляемости макроорганизма и неблагоприятных условиях труда и быта из места первичной локализации возбудитель может распространиться по всему организму

и вызвать генерализованную инфекцию. Полагают, что локализации инфекционного очага в легких предшествует лимфогематогенное расселение туберкулезных микобактерий в организме.

При благоприятных условиях жизни и отсутствии отягощающих факторов первичный туберкулезный процесс развивается доброкачественно. Первичный очаг в таком случае заканчивается обычно рассасыванием и рубцеванием казеозных очагов, которые пропитываются известью с образованием плотной соединительнотканной капсулы. Однако доброкачественный исход первичного инфекционного очага не завершается полным освобождением организма от возбудителей. Около 70% людей в возрасте до 20 лет инфицированы туберкулезными микобактериями, но не болеют туберкулезом.

В лимфатических узлах и других тканях и органах первичного инфекционного очага туберкулезные микобактерии сохраняются много лет, иногда в течение всей жизни. Такие инфицированные люди обладают, с одной стороны, относительно высоким иммунитетом, а с другой — потенциально скрытой формой туберкулеза, которая активируется под влиянием инфекционных заболеваний, психических и физических травм.

В ряде случаев у неинфицированных и непривитых людей первичный туберкулез протекает довольно тяжело и дает сравнительно высокую летальность, особенно при заражении массивными дозами в результате контакта с больными выделителями вирулентных микобактерий.

Заболеть вторичным туберкулезом возрастает в 3—5 раз среди лиц, подвергшихся экзогенной суперинфекции. Болезнь протекает тяжелее, чем при обострении первичного туберкулеза. При этом происходит образование новых очагов в лимфатической системе, повышение сенсibilизации и суммация раздражений, возникших в результате воздействия на организм патогенных микобактерий, являющихся чрезвычайными раздражителями.

Туберкулез характеризуется многообразием клинических форм, анатомических изменений, компенсационных процессов и исходов. Туберкулезный

процесс может генерализоваться с поражением органов мочеполовой системы, костей, суставов, мозговых оболочек, кожи, глаз.

**Иммунитет.** Человек обладает естественной резистентностью к туберкулезной инфекции, причем это свойство передается по наследству. Как установлено на основании реакции аллергии, рентгеноскопии, патологоанатомических изменений, значительное количество заражений не всегда приводит к заболеванию туберкулезом.

Приобретенный иммунитет при туберкулезе имеет свои особенности. При заражении здоровой морской свинки на месте введения туберкулезных микобактерий в первые дни видимых простым глазом изменений не наступает, а через 10—14 дней образуется плотный узел, который изъязвляется. Лимфатические узлы увеличиваются и уплотняются, развивается генерализованный процесс, заканчивающийся гибелью животного.

При заражении животных, больных туберкулезом, на месте вторичного введения туберкулезных микобактерий образуется язва, которая заживает в короткий срок; лимфатические узлы не поражаются, инфекция не генерализуется. Эти наблюдения Р. Коха позволили в дальнейшем выяснить ряд важных вопросов, касающихся патогенеза и иммунитета при туберкулезе. Особое значение начали придавать нестерильному иммунитету, который в широких масштабах стали воспроизводить искусственным путем (введением вакцины БЦЖ).

В сыворотках больных туберкулезом можно обнаружить агглютинины, преципитины, опсонины, лизины и комплементсвязывающие антитела, хотя наличие их и не отражает напряженности иммунитета. Фагоцитарная реакция также не определяет состояния невосприимчивости, так как нередко фагоцитоз при туберкулезе является незавершенным. Главное в иммунитете принадлежит реактивности организма, его специфическому продуктивному воспалению, способному обезвреживать туберкулезные микобактерии путем образования гранулем, которые состоят из эпителиоидных клеток с периферической зоной лимфоидных клеток и гигантских клеток Лангганса.

В общем комплексе защитных приспособлений макроорганизма определенную роль играет интерференция, которая происходит между туберкулезными микобактериями, штаммами БЦЖ и другими невирулентными микобактериями, способными блокировать клетки тканей и органов, чувствительных к вирулентным туберкулезным микобактериям.

В иммунитете при туберкулезе бесспорную роль играет генетический фактор, который подробно исследован у близнецов. У однояйцевых конкордантность составляет 87%, двуяйцевых 25,6%, у братьев и сестер — 25,6%, у супругов — 7%.

Одним из факторов защиты следует назвать фаги, оказывающие действие как на вирулентные, так и на авирулентные штаммы туберкулезных микобактерий.

Открытие фагов имеет определенное практическое значение. Они могут быть использованы в диагностике туберкулеза и, возможно, в терапии.

Многие ткани обладают способностью вырабатывать ферменты, расщепляющие микобактерии. Такие свойства присущи ферментам из группы нуклеаз.

В устойчивости организма к туберкулезу определенное значение имеет барьерная функция тканей, приводящая к фиксации туберкулезных микобактерий и препятствующая распространению их в организме, а также антибактериальные вещества против туберкулезных микобактерий, которые найдены в крови, мышцах, коже, семенной и поджелудочной железах, слезенке, почках. Роль туберкулезной аллергии в иммунитете точно не установлена. На этот счет имеются разные точки зрения (см. раздел «Об отношении аллергии к иммунитету»). Большинство фтизиатров отмечают отсутствие параллелизма между аллергией и иммунитетом при туберкулезе.

**Лабораторная диагностика.** 1. *Микроскопия мазков* из мокроты или гноя, спинномозговой или плевральной жидкости, мочи, испражнений, лимфатических узлов и др., окрашенных по методу Циля — Нильсена (см. рис. 117, 4).

Для накопления микобактерий обработку мокроты производят методами обогащения:

а) гомогенизацией — к мокроте добавляют равное по объему количество 1% раствора NaOH, плотно закрывают склянку и встряхивают 5—15 минут до полного растворения мокроты, центрифугируют, осадок нейтрализуют 1—2 каплями 10% раствора соляной кислоты и готовят мазки;

б) флотацией — гомогенизованную мокроту помещают в колбу с резиновой пробкой, прогревают на водяной бане при температуре 55° в течение 30 минут, разводят дистиллированной водой и добавляют 1—2 мл кислоты или бензина, смесь встряхивают 10 минут и после отстаивания в течение 30 минут из образовавшегося сливкообразного слоя делают мазки.

Существуют и другие способы обработки мокроты, которые в значительной степени повышают положительные результаты обнаружения микобактерий.

Хороший результат дают методы люминесцентной микроскопии с аураминном.

Для люминесцентной микроскопии мазки с исследуемой мокротой, фиксированные на пламени горелки, окрашивают смесью аурамина (1 : 1000) и родамина (0,1 г) в продолжение 15 минут, обесцвечивают (двукратно, по 1/2 минуты) 3% солянокислым спиртом, тщательно смывают водой, докрасивают водным раствором кислого фуксина, высушивают на воздухе и микроскопируют с малым увеличением. В люминесцентном микроскопе микобактерии туберкулеза дают золотисто-желтое свечение.

2. *Выделение чистой культуры.* Обработку мокроты, гной, взвесь паренхиматозных органов от трупов и другие материалы засевают на питательные среды.

Наиболее эффективным является метод микрокультур Прайса, который заключается в том, что на предметное стекло толстым слоем наносят исследуемый материал. После высушивания производят обработку в серной кислоте, затем для ее удаления препараты промывают в стерильном растворе хлорида натрия. Препараты помещают во флаконы с цитратной кровью и ставят в термостат на 2—3, максимум на 7—10 суток. Окрашивать препараты можно после 2 суток культивирования.

Вирулентные микобактерии в микрокультурах образуют извитые тужи (см. рис. 118, 2), авирулентные — аморфные скопления (см. рис. 118, 1).

**3. Биологический метод.** При заражении морских свинок на месте введения материала образуется инфильтрат, увеличиваются лимфатические узлы, развивается генерализованный туберкулез, смерть животных наступает через 1—1½ месяца. На вскрытии во внутренних органах обнаруживают многочисленные туберкулезные бугорки. С 5—10-го дня после заражения исследуют пунктат из лимфатических узлов на наличие туберкулезных микобактерий, с 3—4-й недели у зараженных животных ставят туберкулиновую пробу. Атипичные штаммы не патогенны для морских свинок.

**4. Реакция связывания компонента** при легочных хронических формах бывает положительной в 80%, при туберкулезе кожи — в 20—25% и у здоровых людей — в 5—10% случаев.

**5. Постановка непрямо́й реакции гем-агглютинации.** Эритроциты барана, нагруженные полисахаридом из туберкулезных микобактерий или туберкулином, в присутствии сыворотки туберкулезных больных склеиваются.

**6. Туберкулиновые (аллергические) пробы** (реакции Пирке и Манту) применяются для определения инфицированности детей микобактериями туберкулеза.

Лечение осуществляется антибактериальными препаратами. К ним относятся производные гидрозина изоникотиновой кислоты (тубазид, фтивазид, метазад), стрептомицин, ПАСК, ларусан, ИНХА-17, пасомицин, стрептосаюзид — препараты 1-го ряда. В целях повышения эффективности лечения применяют препараты 2-го ряда (циклосерин, этонксид, этионамид, пипразинамид, тибон, виомицин, канамицин и др.). Кроме того, в отдельных случаях целесообразным является хирургическое и климатическое (курортное) лечение. В комплекс лечебных мероприятий включают десенсибилизацию организма туберкулином и другими препаратами, а также рациональное питание, витаминотерапию, азототерапию, лечебную физкультуру.

Некоторым больным по определенным показаниям назначают совместно с химиопрепаратами и антибиотиками

гормонотерапию. При вяло текущих первичных формах туберкулеза применяют туберкулинотерапию.

**Профилактику** обеспечивают путем ранней диагностики, своевременного выявления больных с атипичными формами, диспансеризации, обезвреживания молока и мяса больных животных и проведения других мероприятий.

Очень большое значение в борьбе с туберкулезом имеет активная иммунизация людей, которая значительно уменьшает заболеваемость, снижает тяжесть заболевания и летальность, понижает чувствительность организма к действию туберкулезных микобактерий и продуктов их расщепления. Она стимулирует организм к фиксированно и обезвреживанию возбудителя, повышает биохимическую активность тканей и вызывает более усиленную выработку антибактериальных веществ. Иммунизация обуславливает создание своего рода инфекционного иммунитета.

В СССР применяют метод внутрикожной иммунизации и ревакцинации. Для этой цели выпускают специальную сухую вакцину БЦЖ, которую вводят новорожденным однократно на наружную поверхность левого плеча в объеме 0,1 мл (0,05 мг сухой вакцины). Ревакцинацию проводят в возрасте 7—12, 12—15, 17—18, 23 и 27—30 лет. Поствакцинальный иммунитет развивается через 3—4 недели и сохраняется в течение 1—1½ лет.

В Бразилии и других странах широкое распространение получил пероральный метод вакцинации против туберкулеза большими дозами (метод де Ассиса), заключающийся в том, что вакцину вводят шестикратно по 100 мг.

Проводится испытание вакцинных штаммов из культур, выделенных от полевых мышей. Мышиный вид (штамм OVS) микобактерий туберкулеза совершенно безвреден для многих животных и вместе с тем обладает иммуногенными свойствами, создает иммунитет против туберкулеза человека и крупного рогатого скота.

Большую роль играют условия жизни людей, нарушение которых увеличивает заболеваемость и смертность (войны, голод, безработица, экономические кризисы и другие бедствия). По данным ВОЗ, во всех странах мира насчитывается более 10 млн. больных

туберкулезом и ежегодно умирает свыше 1 млн. людей. В 1955 г. от туберкулеза умерли 3 млн. человек. Весьма высокая заболеваемость туберкулезом в Индии и Африке.

В СССР созданы благоприятные условия для успешной профилактики этой болезни.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ЛЕПРЫ

В 1874 г. Г. Гансен открыл возбудителя болезни — *Mycobacterium leprae*.

**Морфология.** Микобактерии лепры имеют очень много общих свойств с туберкулезными. Они прямые или слегка изогнутые, иногда встречаются булаво-видные вздутия и зернистые формы. Длина их 1—8 мк, ширина 0,3—0,5 мк. Располагаются чаще группами в виде пачек сигар (см. рис. 117, 5) или скоплений (шаров), обезвреживаются легче, чем туберкулезные микобактерии, неподвижны, не образуют спор и капсул, грамположительны.

Микобактерии лепры обладают полиморфизмом. Среди типичных особей встречаются длинные, короткие и тонкие клетки, а также более крупные, вздутые, изогнутые, разветвленные (распадающиеся на зерна). Сферические формы окружены оболочкой, некоторые из этих шаров содержат большое количество палочек и мелких кокковидных образований.

По химическому составу микобактерии лепры сходны с микобактериями туберкулеза. Количество липидов в них находится в пределах 9,7—18,6%. Кроме того, они содержат миколовую кислоту, свободные лепрозиновую оксикислоту, свободные жирные кислоты, воск (лепрозин), алкоголи, полисахариды.

**Культивирование.** Попытки получить культуры возбудителя лепры на питательных средах, применяемых для выращивания микобактерий туберкулеза, в прошлом давали отрицательные результаты. Микобактерии лепры культивировали в жидких яичных средах, содержащих лизаты из семенников животных и рыб.

Возбудитель лепры развивается в специальных питательных средах с добавлением сывороточного белка и при температуре 32°. Рост медленный. Многочисленные гранулы очень малы и могут филь-

товаться. Они напоминают L-формы других бактерий. Однако культуральные формы микобактерий лепры в значительной степени отличаются от тканевых и не являются патогенными для животных и людей.

Путем введения кусочков лепром в коллоидных мешочках в брюшную полость животным было установлено образование самых разнообразных форм микобактерий лепры (кислотоподатливые, капсульные, зернистые, кокковые, спороподобные, палочковидные, нитевидные), напоминающих мицелий грибов.

**Ферментативные свойства** изучены слабо. Это объясняется тем, что культивирование микобактерий лепры на питательных средах происходит очень медленно.

**Токсикообразование.** У микобактерий лепры продукции токсина не установлено. Вероятно, они образуют аллергические вещества. Трудность изучения этого вопроса связана с тем, что до настоящего времени не найдено экспериментального животного, чувствительного к микобактериям лепры.

**Антигенная структура и классификация** не разработаны.

**Резистентность** микобактерий лепры очень высокая. В трупах людей их обнаруживали в течение нескольких лет. Вне человеческого организма микобактерии лепры хотя и могут долго сохранять свои морфологические и тинкториальные свойства, однако жизнеспособность их быстро утрачивается.

**Патогенность для животных.** Известны лепроподобные заболевания крыс, буйволов, некоторых видов птиц, существенным образом отличающиеся от лепры человека.

Довольно подробно изучена проказа крыс, вызываемая *Mycobacterium leprae* (В. К. Стефановский, 1902; Г. Дин, 1903). Болезнь у крыс протекает хронически с поражением лимфатических узлов, кожи, внутренних органов, образованием инфильтратов, изъязвлением, выпадением шерсти. Для лечения проказы крыс более эффективными оказались противотуберкулезные препараты. Это дает основание считать, что *Mycobacterium leprae* в генетическом отношении ближе стоит к туберкулезным и паратуберкулезным возбу-

телям. Микобактерии лепры патогенны только для человека.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источник инфекции — больной человек. Возбудитель лепры передается воздушно-капельным путем, через носоглотку, поврежденную кожу, различные предметы. Однако заражение происходит главным образом при тесном и длительном общении здоровых лиц с больными лепрой.

Микобактерии лепры, проникнув в организм через кожу и слизистые оболочки, внедряются в нервные окончания, затем в лимфатические и кровеносные сосуды и постепенно диссеминируют, не вызывая каких-либо изменений на месте внедрения. При высокой резистентности макроорганизма большинство микобактерий лепры погибает. В ряде случаев инфицирование приводит к развитию латентной формы лепры, которая в зависимости от сопротивляемости организма может продолжаться в течение всей жизни и, как правило, заканчивается гибелью возбудителя. Однако при неблагоприятных условиях труда и жизни таких людей латентная форма переходит в активную и сопровождается развитием болезни. Инкубационный период исчисляется годами — от 3—5 до 20—35 лет. Болезнь протекает хронически.

По клиническому проявлению лепру подразделяют на три типа: лепроматозный, туберкулоидный, недифференцированный.

1. Лепроматозный тип характеризуется минимальной сопротивляемостью организма к наличию, размножению и распространению возбудителя, а также постоянным присутствием микобактерий лепры в местах поражения. Лепроматозная проба отрицательная.

2. Туберкулоидный тип отличается высокой сопротивляемостью макроорганизма к размножению и распространению микобактерий лепры. В местах поражения микобактерии не обнаруживаются или их находят в малом количестве только в период реактивного состояния. Аллергическая проба обычно положительная.

3. Недифференцированный тип (неопределенная группа) характеризуется различной сопротивляемостью организма с тенденцией к резистентности. При микроскопическом исследовании микро-

бактерии лепры обнаруживаются не всегда. Аллергические пробы при этом типе отрицательны или слабо положительны.

**Иммунитет** изучен мало. В крови больных содержатся комплементсвязывающие вещества. Фагоцитоз при лепре не играет большой роли. В процессе болезни развивается аллергическое состояние. По своему механизму иммунитет при лепре сходен с иммунитетом при туберкулезе.

У лиц с высокой сопротивляемостью микобактерии лепры фагоцитируются гистиоцитами, в которых они сравнительно быстро разрушаются. В таких случаях лепра принимает доброкачественную туберкулоидную форму.

У лиц с низкой сопротивляемостью микобактерии лепры размножаются в огромном количестве даже в фагоцитах (незавершенный фагоцитоз). Возбудитель распространяется по всему организму. У таких больных развивается тяжелая лепроматозная форма болезни.

При недифференцированном типе лепры сопротивляемость может меняться от высокой до низкой. Относительно доброкачественные поражения могут существовать годами, но если сопротивляемость организма снижается, болезнь переходит в лепроматозную форму с большим содержанием микобактерий в тканях и органах. При усилении иммунитета клиническая картина болезни принимает туберкулоидный тип.

Иммунитет при лепре связан с общим состоянием организма. В основном лепра распространена среди малообеспеченного населения с низким культурным уровнем. Наиболее восприимчивы к лепре дети. В 5% случаев они заражаются в результате контакта с больными родителями.

**Лабораторная диагностика.** Для исследования берут соскоб слизистой оболочки носа (с обеих сторон перегородок), содержимое лепрозных узлов кожи, мокроту, отделяемое язв; в период лихорадки исследуют кровь. Основным методом диагностики лепры является микроскопическое исследование. Окраска мазков производится по Цилю — Нильсену (см. рис. 117, 5).

В ряде случаев делают биопсию лепрозных участков и пункцию лимфатических узлов. Микобактерии лепры располагаются скоплениями в виде пачек

сигар, а в препаратах из носовой слизи — наподобие красных шаров.

Для дифференциации лепры от туберкулеза морских свинок заражают взвесью патологического материала в 0,85% растворе поваренной соли. При наличии туберкулезных поражений животные заболевают и погибают. К микобактериям лепры морские свинки невосприимчивы.

Аллергическая проба Митсуда считается положительной, если через 48—72 часа на месте введения 0,1 мл лепроминна (взвесь лепрозного узла, растертого в ступке и длительно кипяченного) появляется эритема и небольшая папула (ранняя реакция), которая к концу 1-й недели полностью исчезает или переходит в позднюю реакцию, при которой через 10—14 дней на месте инъекции образуется узелок, достигающий к 30-му дню 1—2 см и некротизирующийся в центре.

Для диагностики лепры используют реакцию связывания комплемента и непрямую реакцию гемагглютинации.

**Лечение.** Назначают сульфоновые препараты; динамино-дифенилсульфон и его производные (сульфетрон, промин, диазон, промацетин). Менее токсичным является карбонилд. Кроме того, рекомендуются контебен, десенсибилизирующие средства, кортикостероидные препараты (кортизон, преднизолон и др.). Хороший результат дают стрептомицин и дигидрострептомицин в ком-

## ПАТОГЕННЫЕ АКТИНОМИЦЕТЫ

Возбудители актиномикоза были обнаружены в 1877 г. К. Гарцем, выделены в чистой культуре Э. Бостромом в 1891 г. Актиномицетов относят к классу Schizomycetes, порядку Actinomycetales, семейству Actinomycetaceae.

**Морфология.** По своим свойствам актиномицеты занимают промежуточное положение между бактериями и грибами. В отличие от бактерий актиномицеты имеют хорошо выраженный несептированный мицелий с воздушными спораносцами. Нити мицелия длиной 100—600 мк и толщиной 0,5—1,2 мк. Хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красителями, грамположительны. Некоторые актиномицеты вокруг нитей имеют капсулу.

**Культивирование.** Актиномицеты хо-

бинации с ПАСК и изониазидом, тибон, фтивазид, биостимуляторы.

В течение длительного периода для лечения больных лепрой использовали хаульмугровое масло, которое назначали перорально. В настоящее время его вводят внутримышечно или внутрискожно. Хаульмугровые препараты способствуют рассасыванию поражений, иногда ликвидируют видимые проявления лепры, но не исключают рецидивов и не оказывают специфического действия.

**Профилактика.** Больных лепрой с открытыми формами изолируют в лепрозории до клинического излечения; больных с закрытыми формами лечат амбулаторно. Проводится систематическое эпидемиологическое обследование эндемических очагов. Членов семьи больного лепрой не реже 1 раза в год подвергают специальному врачебному осмотру. Детей, рожденных больными лепрой матерями, отделяют от них и вскармливают искусственно. Здоровых детей от родителей, больных лепрой, помещают в детские дома или отдают на воспитание родственникам и исследуют не реже 2 раз в год.

В СССР лепра стала sporadической болезнью. Регистрируются единичные случаи в некоторых районах страны. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах нашей планеты числится более 15 млн. больных лепрой. Число новых заболеваний лепрой ежегодно составляет 1 млн.

рошо развиваются при температуре 25—30° (оптимальная температура 37°) на обычных средах с pH 4,4—9,0 в аэробных условиях, имеются и анаэробные виды. Они кислотоустойчивы, в свежих культурах образуют зернистость. На плотных средах одни виды растут с образованием плотных гладких колоний, другие имеют складчатые, бугристые, корковидные, бархатистые, пушистые или мучнистые колонии, которые срастаются со средой и с трудом снимаются петлей; они могут быть бесцветными или пигментированными (синие, фиолетовые, красные, желтые, оранжевые, зеленые и т. д.).

Актиномицеты на плотных питательных средах часто образуют воздушный мицелий, на концах которого разви-

ваются споры, придающие колониям определенный цвет.

**Ферментативные свойства.** К патогенным видам относят: 1) *Actinomyces bovis* — ферментирует белки с образованием сероводорода, не разжижает желатину, свертывает молоко, затем пептонизирует, гидролизует крахмал, расщепляет с образованием кислоты сахарозу, мальтозу и глюкозу, не разрушает эритроцитов; 2) *Actinomyces israelii* — желатину не разжижает, гемолиза не вызывает, ферментирует с образованием кислоты маннит, сахарозу, лактозу, мальтозу, глюкозу; 3) *Actinomyces baudetti* — желатину не разжижает, молока не свертывает, ферментирует крахмал, сахарозу, глюкозу.

Вопрос о токсинообразовании является спорным. Некоторые авторы признают наличие эндотоксинов у патогенных актиномицетов.

**Резистентность.** Актиномицеты — очень устойчивые микроорганизмы. Они выдерживают температуру 60° в течение часа, длительно сохраняются в высушенном состоянии. Особенно устойчивы споры.

**Патогенность для животных.** Патогенные актиномицеты вызывают поражения крупного рогатого скота, реже свиней, лошадей. Заболевание протекает хронически с образованием воспалительных очагов и свищей. Как теперь выяснено, актиномикоз вызывают не только актиномицеты определенных видов сами по себе, но и актиномицеты совместно с гноеродными микробами. Чаще поражаются кожа, язык, губы, щеки, шея, иногда кости и вымя.

**Патогенез и заболевание у человека.** Источником заражения могут быть крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, собаки, кролики, дикие животные, а также некоторые объекты внешней среды (почва, растения, воздух, различные отходы зерновых культур). Актиномикоз может развиваться в результате эндогенной инфекции при проникновении возбудителя из пищеварительного тракта. Развитию болезни способствуют жевание зерен злаков, а также различные травмы кожи и слизистой оболочек, особенно наличие кариозных зубов.

Наиболее частым и распространенным возбудителем актиномикоза является *Actinomyces israelii*.

Внедрившийся возбудитель постепенно распространяется по соединительнотканым и межмышечным прослойкам, а также гематогенным и лимфогенным путем.

Инфекционный процесс сопровождается образованием инфильтратов, гнойных очагов, свищей, вскрывающихся наружу или внутрь организма. Болезнь характеризуется хроническим воспалением с последующим развитием нагноительных процессов. На месте локализации возбудителя возникают твердые

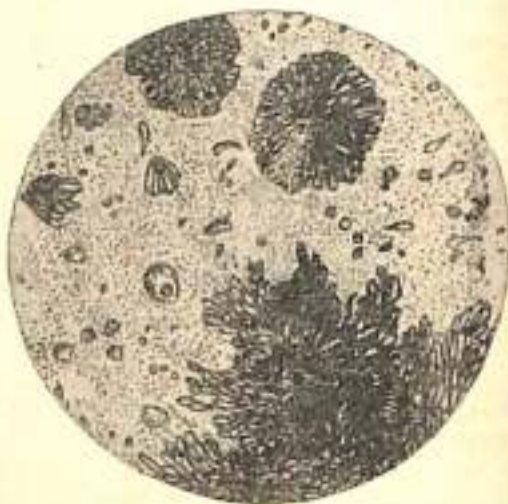


Рис. 121. Друзы патогенных актиномицетов.

флегмоноподобные инфильтраты или узлы, кожа становится сине-багровой, инфильтраты размягчаются и некротизируются с выделением гноя, имеющего неприятный запах. В гное обнаруживают зерна (друзы), состоящие из нитей актиномицетов (рис. 121). К действию патогенных актиномицетов почти всегда присоединяется вторичная пиогенная инфекция. В связи с этим актиномикоз в настоящее время рассматривают как полимикробное заболевание.

По клиническому проявлению различают шейно-лицевой актиномикоз, актиномикоз легких, абдоминальный, внутренних органов, кожный, кожно-мышечный, костно-мышечный, носа, уха, глотки, гортани, глаз, актиномикоз центральной нервной системы и др.

**Иммунитет.** После перенесенной болезни не остается невосприимчивости, возможны повторные заболевания. У больных и переболевших людей и жи-

вотных в крови образуются агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела, наличие которых не создает невосприимчивости. Инфекционный и постинфекционный иммунитет сопровождается аллергическим состоянием.

**Лабораторная диагностика.** Производят: 1) исследование неокрашенных и окрашенных препаратов гноя на наличие друз;

2) посев гноя в сахарный бульон с рН 6,8, на сахарный агар или среду Сабу-ро (100 мл дрожжевой воды, 1 г пептона, 4 г мальтозы, 2 г агара, стерилизуют при давлении 0,5 атм. в течение 20 минут) и культивирование в аэробных и анаэробных условиях при температуре 35—37°;

### ВОЗБУДИТЕЛИ СИФИЛИСА, ЛЕПТОСПИРОЗОВ, ВОЗВРАТНОГО ТИФА

Общая характеристика спирохет дана в разделе «Морфология микроорганизмов» (см. стр. 32). Ферментативными свойствами, используемыми в лабораторной диагностике, не обладают, растворимых токсинов не продуцируют.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ СИФИЛИСА

*Treponema pallidum* открыта в 1905 г. Ф. Шаудином и Э. Гофманом.

**Морфология.** Возбудитель сифилиса представляет собой спиралевидной формы нить, образующую 8—14 мелких и равномерных завитков (рис. 122). Величина трепонем 6—14 мк в длину и 0,25—0,3 мк в ширину.

При электронномикроскопическом исследовании продольных и поперечных ультратонких срезов хорошо видна трехслойная оболочка, под которой расположены блефаропласты, к ним прикреплены нитевидные образования — матричную мембрану, состоящую из трех слоев. В цитоплазме находятся рибосомы, ядерная вакуоль и мезосомы. Они подвижны (обладают вращательным, поступательным, сгибательным и волнообразным движением), плохо воспринимают красители. По методу Романовского — Гимзы окрашиваются в бледно-розовый цвет, что объясняется скудностью нуклеопротеидов в их теле.

3) реакцию связывания комплемента с сыворотками больных;

4) реакцию аллергии — внутрикожная проба с экстрактами из актиномицетов.

**Лечение.** Назначают актинолизаты, сульфадимезин, пенициллин, стрептомицин, хлоромидетин, хлортетрациклин, окситетрациклин, фтивазид, изониазид, растворы перекиси карбамида и др. в комбинации с йодом, рентгенотерапией, а также хирургическим вмешательством.

**Профилактика** сводится к соблюдению личной гигиены — устранение predisposing моментов, особенно травм кожи и слизистых оболочек, санация ротовой полости и зева, уход за зубами, мытье рук.



Рис. 122. *Treponema pallidum* в темном поле.

в организме больного в латентном состоянии; при благоприятных условиях цисты превращаются в зерна, а затем в типичные спиралевидные трепонемы. Цистообразование — одна из защитных форм трепонем, позволяющая им противостоят действию химиопрепаратов, применяемых для терапии больных сифилисом, особенно когда они вводятся в небольших концентрациях и непродолжительное время.

**Культивирование.** Бледная трепонема — весьма требовательный микроор-

ганизм. Она не растет в обычных средах, развивается при температуре 35° в анаэробных условиях в средах, содержащих асцитическую жидкость, мозговую ткань. Крайние границы роста — 34—40°. Возбудитель сифилиса культивируют в среде, состоящей из 2 частей 2% агара, 1 части асцитической жидкости и кусочков стерильной почки кролика; посеvy заливают парафином или вазелиновым маслом. Хорошо развивается бледная трепонема на хорионаллантоисной ткани куриного зародыша и в кроличьей сыворотке с добавлением кусочков мозговой ткани под слоем вазелинового масла.

Получение чистых культур трепонем представляет большие трудности. Продолжительное культивирование трепонем сопровождается утратой их вирулентности. Такие культуры, адаптированные к питательной среде, получили название «культуральных» в отличие от «тканевых», обладающих свойствами патогенности и сохраняющихся в лабораторных условиях на кроликах путем пассажей. В антигенном отношении культуральные и тканевые трепонемы различны.

**Антигенная структура и классификация.** Серологические типы не установлены. Некоторые авторы считают, что существует два варианта возбудителя сифилиса: дерматропный и нейротропный. Однако такая дифференциация вряд ли является обоснованной. Трепонема сифилиса не обладает выраженным тропизмом. Она поражает различные органы и ткани, в том числе и нервную систему.

Наличие штаммов у возбудителя сифилиса не вызывает сомнения; некоторые из них используют для лабораторной диагностики в качестве антигенов в постановке реакции Вассермана. Культуральные штаммы отличаются между собой по ряду признаков: изменению pH среды, степени анаэробнообразования, продуцированию сероводорода, отношению к углеводам. Многие культуральные штаммы обладают гемолитическими свойствами по отношению к эритроцитам человека, барана, лошади, кролика, морской свинки.

Трепонема сифилиса содержит в своем составе полисахаридный, липидный и протениновый комплексы, обладающие

весьма сложными антигенными свойствами и высокой специфичностью.

**Резистентность.** Бледная трепонема в пораженных тканях длительно сохраняется на холоду. От действия температуры 45—48° она погибает в течение часа, при 55° — за 15 минут, чувствительна к кислотам и другим дезинфицирующим веществам, а также к высушиванию.

**Патогенность для животных.** Бледная трепонема малопатогенна для животных, кроме обезьян. Получен положительный результат при заражении кроликов в роговую оболочку глаза или яичко. Благодаря экспериментальному сифилису были изучены вопросы иммунитета, специфической химиотерапии и культивирования возбудителя сифилиса.

**Патогенез и заболевание у человека.** Источник болезни — больной человек. Болезнь передается половым, а также бытовым путем (через посуду и другие предметы). Возбудитель первично локализуется в слизистых оболочках половых органов, ротовой полости, коже. На месте внедрения в организм трепонемы размножаются и вызывают ряд пролиферативных и деструктивных изменений. Сифилис может передаваться через плаценту (врожденный сифилис).

Болезнь классифицируют на первичный, вторичный, третичный, скрытый, висцеральный, сифилис нервной системы (прогрессивный паралич, спинная сухотка).

Различают три основных периода заболевания. **Первичный сифилис** развивается после инкубационного периода продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев, обычно 21—24 дня. Он характеризуется образованием первичной сифиломы в виде плотного инфильтрата с поверхностной эрозией или язвой на месте внедрения трепонемы. Дно и края язвы имеют хрящеподобную консистенцию (отсюда и название *ulcus digiti*, первичный склероз, твердый шанкр). Первичной сифиломе сопутствует возникновение регионарного аденита в виде увеличенных плотных лимфатических узлов. Продолжительность первой стадии болезни — около 6 недель. Первичный сифилис подразделяют на серонегативный, серопозитивный и скрытый.

Во вторичном периоде наблюдают высыпания на коже и слизистых оболочках, развитие специфических процессов во внутренних органах, в костной, периферической и центральной нервной системе. Продолжительность этого периода 2—3 года, иногда несколько лет. Вторичный сифилис может быть свежим, рецидивным и скрытым.

В третичном периоде в коже, подкожной клетчатке, внутренних органах и т. д. образуются папулы, бугорки, гуммы или гуммозные инфильтраты, склонные к распаду. Этот период продолжается несколько лет. Третичный сифилис также может протекать в активной и скрытой формах.

В некоторых случаях через 9—10 лет наступает поражение центральной нервной системы (прогрессивный паралич) или спинного мозга (спинная сухотка), когда трепонемы в большом количестве локализуются в мозговой ткани, обуславливая глубокие органические изменения центральной нервной системы.

**Иммунитет** при сифилисе существенно отличается по своему характеру от иммунитета при других заболеваниях. Перенесение болезни не сопровождается выработкой невосприимчивости. Выздоровевшие могут вторично заразиться и заболеть. Иммунитет при сифилисе является инфекционным и характеризуется клеточными защитными реакциями (лимфоциты продуцируют липолитические ферменты, способные лизировать трепонемы). Наличие антител не отображает защитного состояния организма. При тканевом иммунитете происходит образование гранулем и фиксация трепонем.

Для сифилиса характерно своеобразное проявление реактивности организма — состояние инфекционной аллергии. Понижение реактивности отмечают в период первичного сифилиса (твердый шанкр); повышение реактивности чаще наблюдается в поздние периоды и характеризуется глубокими изменениями органов и тканей больного.

Состояние аллергии может быть выявлено внутрикожной пробой — введением люэтина, изготовленного из культур бледной трепонемы или пораженных тканей.

**Лабораторная диагностика.** В первичном и вторичном периодах заболевания

производят микроскопические исследования отделяемого язвы, эрозий, папул или пунктатов из регионарных лимфатических узлов. Материал исследуют в темном поле и мазках, окрашенных по Романовскому — Гимзе, по Бурри, а также серебрением по Морозову. Бледную трепонему необходимо дифференцировать от непатогенных представителей этого рода, обитающих на наружных половых органах (*Botrytis genitalis*, *Tr. genitalis*) и полости рта (*Tr. microdentium*, *Tr. mucosum*), которые значительно грубее и отличаются по характеру движения и количеству завитков. При исследовании в темном поле почти в 100% случаев обнаруживают возбудителя у больных.

Огромное значение в диагностике серопозитивного сифилиса имеют реакция Вассермана и осадочные реакции.

Реакцию Вассермана нельзя отождествлять с реакцией Борде — Жангу. При реакции Борде — Жангу происходит адсорбция комплекта специфическим комплексом антиген — антитело. В реакции Вассермана антигеном может быть как липидный экстракт из органов плода, зараженного сифилисом, так и липиды из нормальных органов различных животных.

Реакция Вассермана обусловлена иммунологическими и физико-химическими факторами. Подтверждением этого положения является то, что реакция связывания комплекта с антигеном из сифилитических трепонем, полученных из тканей кроликов, зараженных *Treponema pallidum*, оказалась более эффективной и чувствительной.

В первичном периоде сифилиса реакция Вассермана бывает положительной в половине случаев, но не ранее чем через 2—3 недели после появления шанкра или на 5—6-й неделе от момента заражения; во вторичном периоде она становится положительной в 90% всех случаев, в третичном периоде — в среднем у 75% преимущественно нелеченных или плохо леченных больных; при прогрессивном параличе — в 95—98% и при спинной сухотке — в 50—70% случаев. У новорожденных и детей грудного возраста, больных сифилисом, реакция Вассермана бывает отрицательной; у детей с врожденным сифилисом она становится

ся положительной только через 2—3 месяца после рождения.

Реакция Вассермана (в совокупности с клиническими данными и осадочными реакциями) является методом контроля за качеством лечения. После специфического лечения первичного и вторичного серологического сифилиса она становится отрицательной через 1½—2 месяца. При третичном сифилисе она может длительно (1—1½ года и более) оставаться положительной. Необходимо помнить, что отрицательная реакция Вассермана — не единственный критерий излечения от сифилиса.

Положительная реакция Вассермана может быть при беременности, начиная с 8 месяцев, и после родов, при малярии, туберкулезе, некоторых вирусных и протозойных заболеваниях, лепре, пемфигусе, лептоспирозе, новообразованиях, во время менструации, после употребления накануне взятия крови спиртных напитков, жирной пищи, лекарств, после наркоза, введения чужеродных сывороток и др.

Неспецифические положительные реакции Вассермана при повторных исследованиях, которые производят дву- или трехкратно через 10—15 дней, становятся отрицательными; методом титрования сывороток можно дифференцировать ложноположительные и положительные реакции Вассермана.

В практике диагностики сифилиса широко применяют осадочные реакции: 1) реакцию Закса — Витебского (цитохолесу), 2) реакцию Кана. Сыворотку смешивают с особым липидным антигеном (спиртовой экстракт из различных органов животных) с добавлением бальзамических веществ, холестерина. При положительной реакции выпадают мелкие зерна или хлопья, при отрицательной — появляется равномерная муть.

Хороший результат получается при использовании реакции иммобилизации, которая ставится с сывороткой больных сифилисом и тканевыми бледными трепонемами, получаемыми из яичка зараженных кроликов.

Лечение. Апробированными являются пенициллин (5 000 000—9 000 000 ЕД на курс), висмут и йод. Для лечения больных в стадии прогрессивного паралича в качестве пирогенных средств применяют пирогенал в комбинации с пенициллином и биохинолом.

Профилактика заключается в своевременной диагностике сифилиса, полноценном лечении, санитарно-просветительной работе среди населения, в бытовом устройстве. Ликвидация безработицы, неравноправия женщин, домов-терпимости, примитивности бытовых условий обусловила резкое снижение заболеваемости сифилисом в Советском Союзе и странах народной демократии.

С сифилисом сходен эндемический сифилис арабских стран под местным названием «беджель», вызываемый *Treponema beyel*. В отличие от сифилиса беджель поражает кожу, слизистые оболочки и костную систему, но не сердечно-сосудистую и нервную системы. Болезнь широко распространена в сельской местности, преимущественно среди детского населения.

К разновидностям сифилиса относится также фрамбезия, возбудителем которой является *Treponema pertenue*. Фрамбезия встречается в тропических странах. Эта кожная форма сифилиса, социальная болезнь, поражает преимущественно местное население, живущее в тяжелых условиях. Фрамбезия передается внеполовым путем, не поражает внутренних органов.

В Латинской Америке, Центральной Америке, Западной Индии, иногда на Кубе встречается болезнь «пинта» (бытовой сифилис), которая вызывается разновидностью бледной трепонемы — *Treponema pintae* (*Treponema carateum*). Пинта — хроническое заболевание, сопровождающееся пигментацией кожи и выпадением волос.

Лечат эти болезни пенициллином пролонгированного действия, а также хлортетрациклином, окситетрациклином, хлоромидетином.

#### ПАТОГЕННЫЕ ЛЕПТОСПИРЫ

Патогенные лептоспиры являются возбудителями зоонозных заболеваний, которые подразделяют на желтушный и безжелтушный лептоспироз.

Желтушный лептоспироз (болезнь Васильева — Вейля, иктеро-геморрагический лептоспироз) вызывается *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Р. Инадо и У. Идо, 1915).

К возбудителям безжелтушного лептоспироза (водная, покосно-луговая, водно-полевая, гриппо-тифозная, иловая, жатвенная, семидневная, осенняя ли-

хорадка и т. д.) относят несколько разновидностей и серологических типов лептоспир: *Leptospira grippotyphosa* (С. И. Тарасов, 1928), *Leptospira pomona*, *Leptospira canicola* и многие другие, описанные в ряде стран.

Морфология. Лептоспиры представляют собой микроорганизмы с мелкими первичными завитками в количестве 12—18, плотно прилегающими друг к другу и напоминающими плотную пружину с загнутыми и утолщенными концами. Микроорганизмы состоят из наружной цитоплазматической мембра-



Рис. 123. Лептоспиры в электронном микроскопе.

ны, цитоплазмы в виде спирали, равномерно закрученной вокруг ригидной осевой нити. Они имеют вторичные завитки, придающие им S-образную форму (рис. 123). Существуют крючковые и бескрючковые штаммы лептоспир. Длина лептоспир 6—9 мк (иногда 20—25 мк), толщина 0,25—0,3 мк. Они подвижны, движение у них вращательное, скользящее и маятникообразное. В морфологическом отношении лептоспиры желтушного и безжелтушного лептоспирозов неразличимы. Их дифференцируют только по антигенному строению. Лептоспиры плохо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому — Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. При протравливании мазков лептоспиры окрашиваются более отчетливо. Они могут быть выявлены по Бурри и методом серебряной окраски по Морозову. Лептоспиры слабо преломляют свет. Окраска их различными красителями сопровождается изменением морфологии. Лептоспиры могут быть утрачены при окрашивании. Лептоспиры способны образовывать C- и S-образные

формы. В одной и той же культуре отмечается полиморфизм. Причем эти изменения могут носить симметричный характер, когда изменены оба крючка лептоспир, и асимметричный, при котором изменен лишь один ее концевой крючок. Наблюдаются длинные и короткие особи. Морфологические изменения лептоспир проявляются довольно быстро после выделения их из организма.

Культивирование. Лептоспиры растут в жидких и полужидких питательных средах, содержащих кровяную сыворотку, и в среде Ферворта — Вольфа,

состоящей из 1 г пептона, 0,5 г NaCl, 1000 мл водопроводной воды, 5—10 мл фосфорной буферной смеси Зеренсена, 10% инактивированной сыворотки кролика. Хорошо развиваются они и в среде, состоящей из гемолизированной кроличьей крови с добавлением к ней 0,1% мясо-пептонного агара с рН 7,2—7,4. Лептоспиры культивируются и на плотных средах (рис. 124), содержащих триптический гидролизат казеина, агар и другие ингредиенты. Колонии патогенных лептоспир на этой среде значительно меньше в диаметре, чем непатогенных.

Оптимальная температура культивирования 28—30° (крайние границы 22—37°), выращивание производят в анаэробных условиях в течение 7—10 дней, посевы покрывают жидким парафином или вазелиновым маслом.

Антигенная структура и классификация. В соответствии с временной классификацией лептоспиры подразделяют на 2 группы: сапрофитов и паразитов. Патогенные лептоспиры дифференцируют на серологические группы, которые



состоят из различного числа серотипов. Антигенные свойства лептоспир определяют реакциями агглютинации и лизиса. Растворимого токсина не продуцируют. Токсические вещества содержатся только в живых лептоспирах, паразитирующих в организме животных и человека.

**Резистентность.** Лептоспиры устойчивы к низким температурам, в воде сохраняются в течение многих месяцев. Весьма чувствительны к высушиванию, кислотам, от действия температуры 56°

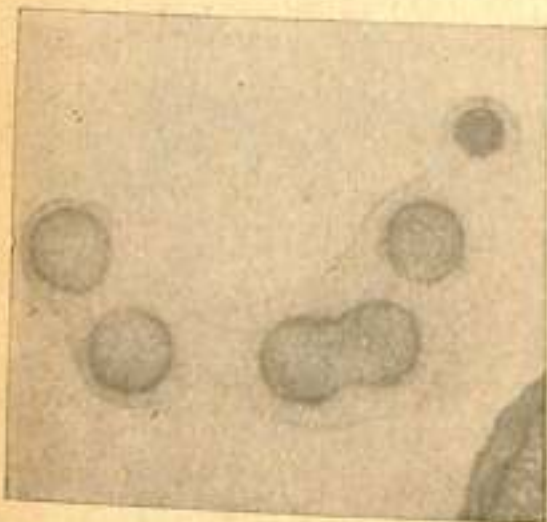


Рис. 124. Колонии лептоспир на плотных средах.

погибают через 30 минут. Быстро растворяются в желчи и желчных кислотах. К некоторым препаратам (соли азотнокислого серебра и сулемы) сапрофитические лептоспиры более устойчивы, чем патогенные, что может быть использовано в качестве дополнительного теста для дифференциации этих двух групп лептоспир.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях лептоспиры инфекционной желтухи патогенны для крыс. Безжелтушным лептоспирозом заражаются мышевидные грызуны, свиньи и крупный рогатый скот. Лептоспирозом болеют свыше 80 видов диких и домашних животных. Из лабораторных животных восприимчивы к возбудителю желтушного лептоспироза морские свинки, при внутрибрюшном заражении которых через 2—3 дня развиваются кахексия, множественные геморрагии, желтуха; животные погибают на 5—

6-й день болезни. В органах морских свинок обнаруживают большое количество лептоспир, особенно в почках и печени. Возбудители безжелтушного лептоспироза патогенны для белых мышей, они вызывают геморрагические поражения кожи. При втирании в кожу морским свинкам или при купании в водоемах, зараженных лептоспирами, также развивается клиническая картина заболевания, иногда с проявлением желтухи.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источником желтушного лептоспироза являются крысы, которые с мочой выделяют лептоспиры в окружающую среду (вода, почва, предметы, продукты), а факторами передачи — вода и пищевые продукты, инфицированные лептоспирами. Резервуаром безжелтушного лептоспироза служат мелкие мышевидные грызуны (полевки, полевые мыши, дикие крысы и др.), крупный рогатый скот, свиньи, собаки. Лептоспиры были выделены от жвачных насекомых, хищных животных, птиц и рептилий. Заражение человека происходит при купании в загрязненных водоемах, употреблении воды, инфицированной лептоспирами, во время сенокосения, а также при уходе за больным скотом и в ряде случаев при употреблении молока от больных коров.

В некоторых странах с обширной сетью каналов (Голландия, Бельгия и др.) желтушный лептоспироз принимает характер профессиональной болезни вследствие постоянного контакта людей с водой, инфицированной выделениями крыс, а также во время работы на рисовых полях (Япония, Индонезия). Больные люди не являются заразными и не могут служить источником инфицирования человека.

Пути проникновения возбудителя желтушного лептоспироза являются желудочно-кишечный тракт, поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Болезни свойственны внезапное начало, высокая температура, головные и мышечные боли, поражение центральной нервной системы, развитие желтухи, увеличение и болезненность печени, геморрагические высыпания, носовые, желудочные и кишечные кровотечения, увеличение селезенки, нефрит, анурия. У многих больных возникают рецидивы.

В патогенезе лептоспирозов большое значение имеет состояние бактериемии, которая развивается с первых дней болезни. В конце 1-й недели заболевания лептоспиры концентрируются в печени, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге. Под влиянием токсических веществ, образующихся в результате распада лептоспир, поражению подвергаются клетки печени и других органов. Развивается паренхиматозное и частично жировое перерождение клеток печени, отек межклеточной ткани; в селезенке отмечаются очаговые кровоизлияния, в почках — явления геморрагического нефрита.

Проникновение возбудителя безжелтушного лептоспироза происходит через поврежденные слизистые оболочки и кожу, желудочно-кишечный тракт, с пищевыми продуктами или с водой во время купания в загрязненных водоемах и при контакте с заразными материалами. Заболеваемость регистрируется в весенне-летний период.

Безжелтушный лептоспироз характеризуется внезапным началом, ознобом, сильной головной болью, болями в костях и мышцах, отсутствием аппетита, тошнотой, слабостью, увеличением селезенки и печени, иногда тифозным состоянием, угнетением психики, бредом, бессонницей, помрачением сознания, сыпью по телу полиморфного характера с геморрагиями. Желтухи, как правило, не бывает или она встречается сравнительно редко. Заболевание обычно заканчивается выздоровлением, но иногда возникают тяжелые осложнения — менингит, помутнение стекловидного тела, иридоциклиты, выпадение волос, у беременных — аборт и т. д.

**Иммунитет.** Перенесение болезни сообщает организму стойкий типоспецифический иммунитет, механизм которого связан с наличием антител. На 8—10-й день болезни в сыворотке больных обнаруживают агглютинины и лизины в титре 1:50 000—1:150 000. Антитела сохраняются в течение многих лет.

**Лабораторная диагностика** заключается в следующем:

1) прямая микроскопия в темном поле (рис. 125) толстых капель и мазков цитратной крови, спинномозговой жидкости, мочи, органов трупов;

2) выделение гемокультуры и уринокультуры. На 3—4-й день болезни берут кровь у больных и засевают в 3 пробирки по 10, 20, 40 капель, заливают вазелиновым маслом и выращивают при температуре 25—30°. Для выделения уринокультуры на 2—3-й неделе болезни засевают мочу;

3) реакция агглютинации (см. рис. 70) и лизиса с сыворотками реконвалесцентов со всеми видами лептоспир с момента падения температуры тела и до 2 месяцев после болезни. Диагностическое



Рис. 125. Лептоспиры в темном поле из крови больного.

значение имеет положительная реакция в разведении сыворотки не ниже 1:400; 4) реакция связывания комплемента; 5) экспериментальное заражение морских свинок кровью больного (в первые дни болезни, до появления желтухи). Для этой цели 2—3 мл крови больного вводят внутрибрюшинно. Через 2—3 дня исследуют экссудат и кровь на наличие лептоспир.

**Лечение.** Назначают пенициллин, хлортетрациклин, окситетрациклин и антилептоспирозную поливалентную сыворотку, лептоспирозный гамма-глобулин.

**Профилактика.** Желтушный лептоспироз предупреждается мероприятиями общесанитарного характера, проведением дератизации. В некоторых случаях вакцинируют население.

Для профилактики безжелтушного лептоспироза выявляют заболевания среди рогатого скота, проводят обез-

время купания, запрещают купание в грязных водоемах, рекомендуют защиту рук при работе с извозом, дератизацию.

С профилактической целью применяют вакцину, состоящую из взвеси убитых нагреванием наиболее распространенных серотипов лептоспир.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ВОЗВРАТНОГО ТИФА

По характеру переносчиков возвратный тиф подразделяют на эпидемический, передаваемый вшами, и эндемический,



Рис. 126. Возбудитель возвратного тифа.

при котором переносчиками являются клещи.

Возбудитель эпидемического возвратного тифа был открыт О. Обермейером в 1868 г.

**Морфология.** Боррелии возвратного тифа (*Borrelia recurrentis*) представляют собой тонкие спиралевидные нити длиной 8—16 мк и шириной 0,35—0,5 мк, с 4—12 завитками, концы их заострены (рис. 126); они подвижны, грамстрицательны, хорошо окрашиваются по методу Романовского — Гимзы в сине-фиолетовый цвет.

**Культивирование.** Возбудитель выращивают в анаэробных условиях и питательных средах с рН 7,2—7,4, содержащих асцитическую жидкость, сыворотку, кусочки тканей или органов. Кровь больного в количестве 1—2 капли засевают в питательные среды, заливая маслом и ставят при темпера-

туре 37°. Культуры боррелий длительно (в течение нескольких лет) сохраняют свои вирулентные свойства.

**Антигенная структура и классификация.** Боррелии ферментативными свойствами не обладают, серологических типов не имеют.

**Резистентность.** При комнатной температуре в жидких средах (в запаянных стеклянных трубках) возбудитель возвратного тифа сохраняется до 14 суток, при замораживании — 8, при 0° — 3 суток. От действия температуры 45—48° погибают в течение 30 минут.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях животные возвратным тифом не болеют. В эксперименте с большим трудом заражаются крысы, белые мыши и обезьяны. Морские свинки и кролики к возбудителю европейского возвратного тифа невосприимчивы.

**Патогенез и заболевание у человека.** В 1874 г. Г. Н. Минх и в 1881 г. И. И. Мечников опытами на самих себе доказали заразность крови людей, больных возвратным тифом. Эти данные были подтверждены экспериментально в 1912—1914 гг. Ш. Никодем, Э. Консейем и др. Источником болезни — больной человек, переносчик — платяная вошь (*Pediculus vestimentis*), иногда головная вошь (*Pediculus capitis*). Вошь, насытившись кровью больного, сама заражается и через 5—12 дней становится способной инфицировать человека; проникновение боррелий происходит в результате втирания гемолимфы раздавленных вшей. Заразительность вшей продолжается в течение их жизни (30—40 дней у платяных вшей и 25—30 дней у головных). Трансовариальная передача боррелий у вшей отсутствует. Возвратный тиф чаще наблюдают зимой.

Возбудитель возвратного тифа размножается в тканях ретикуло-эндотелиальной системы. К концу инкубационного периода он проникает в большом количестве в кровь, под влиянием бактерицидных веществ которой частично погибает. Образующийся эндотоксин обуславливает поражение центральной нервной системы с развитием явлений токсикоза, лихорадки, функциональных нарушений, дистрофии органов и тканей. Эндотоксин поражает кровеносную систему с развитием инфарктов в селезенке и некрозов в селезенке и печени.

Под влиянием антител возникают сложные агрегаты вследствие нагрузки боррелий тромбоцитами, которые задерживаются в капиллярах внутренних органов. При воздействии лизиннов и фагоцитов возбудители разрушаются. Боррелии, находящиеся в глубоких тканях и центральной нервной системе, приобретают устойчивость к новой среде обитания и изменяются в антигенном отношении так, что на них не оказывают действия антитела, образовавшиеся при первом приступе. Размножение новой разновидности боррелий обуславливает очередные приступы болезни, число которых колеблется от 3 до 5; они продолжаются до тех пор, пока организм не обезвредит все возникшие расы возбудителя.

Болезнь характеризуется высокой температурой (39—40°), тошнотой, рвотой, увеличением селезенки. При первом приступе лихорадка держится 6—7 дней, затем температура падает, наступает апирексия или ремиссия в течение 5—7 дней. Продолжительность каждого последующего приступа укорачивается, а период апирексии удлиняется.

Во время эпидемического распространения возвратного тифа (годы гражданской войны) наблюдались осложнения септического характера, вызванные *Salmonella hirschfeldii*. К осложнениям следует отнести абсцессы, энцефалиты, паротиты, ириты, иридоциклиты.

**Иммунитет** при возвратном тифе характеризуется наличием антител (агглютинины, лизины, тромбоцитобариты, вызывающие феномен нагрузки Риккенберга — Брусина) и не обладает стойкостью и продолжительностью.

**Лабораторная диагностика** заключается в следующем:

1) исследование толстых капель и мазков крови, взятой во время приступа. Окраска по методу Романовского — Гимзы, фуксином, по Бурри, серебрением; исследование капель крови в темном поле на подвижность боррелий. В период апирексии обнаружение боррелий производят методом обогащения (кровь больного в количестве 8—10 мл свертывают, сыворотку отсасывают и центрифугируют при 3000 оборотах в минуту в течение 45—60 минут, затем центрифугат удаляют и из образовавшегося осадка на дне пробирки и капли сыворотки делают толстые мазки, высу-

шивают на воздухе, фиксируют смесью Никифорова, окрашивают по Романовскому — Гимзе и микроскопируют); этот метод используют для оценки и контроля специфического лечения;

2) в период апирексии можно ставить серологическую пробу. На предметном стекле каплю сыворотки больного, перенесшего приступ возвратного тифа, смешивают с каплей крови больного, содержащей возбудителя, покрывают покровным стеклом и помещают в термостат. Через 30—60 минут боррелии теряют подвижность и погибают;

3) реакция Риккенберга — Брусина: сыворотку больного смешивают с цитратной плазмой нормальной морской свинки в равных объемах. К трем объемам этой смеси прибавляют один объем культуры боррелий, смесь тщательно перемешивают в остроконечных пробирках, ставят в термостат на 15 минут при температуре 37°, затем пипеткой со дна берут каплю, переносят ее на предметное стекло, покрывают покровным стеклом и исследуют в темном поле с иммерсионным объективом. При наличии специфических антител тромбоциты морской свинки адсорбируются на поверхности тела боррелий и препятствуют их движению (происходит нагрузка боррелий тромбоцитами);

4) для дифференциации эпидемического и эндемического возвратного тифа используют биологический метод: морской свинке вводят 3—5 мл крови больного; при наличии эндемического (клеточного) возвратного тифа животное заболевает и в крови легко находят боррелии.

Обнаружение боррелий в толстых каплях и мазках в период лихорадочного состояния является решающим в диагностике.

**Лечение** осуществляется путем введения пенициллина, хлортетрациклина, хлоромидетина и мышьяковистых препаратов (новарсенол).

**Профилактика.** Заболеваемость возвратным тифом принимает эпидемический характер в связи с народными бедствиями (войны, голод, разруха). В первую мировую войну и годы гражданской войны в России было зарегистрировано более 4 млн. больных возвратным тифом с летальностью 10—26%. Увеличилась заболеваемость и в период

Великой Отечественной войны, однако летальность не превышала 1%.

Повышение материального и культурного уровня, проведение противоэпидемических мероприятий, своевременная диагностика болезни, госпитализация больных, медицинское наблюдение за очагами привели к полной ликвидации возвратного тифа в СССР.

**Возбудитель клещевого возвратного тифа** (*Borrelia duttoni*) был обнаружен в крови больных в 1904 г. Р. Россом. Затем были описаны *Borrelia persica* (Е. П. Джунковский, 1913) и др. (*B. usbekistanica*, В. latyshevii, В. saucasica), которые являются возбудителями зоонозных заболеваний.

**Морфология.** Боррелии клещевого возвратного тифа морфологически сходны с возбудителями эпидемического возвратного тифа.

**Культивирование** производят в среде Гельтнера, состоящей из гретой при температуре 56—58° сыворотки кролика и одинакового объема изотонического раствора поваренной соли с кусочками свернутого белка куриного яйца.

**Антигенная структура и классификация.** Дифференциация их по серологическим свойствам и морфологическим признакам не представляется возможной; лучший результат дает биологический метод.

**Резистентность** возбудителей клещевого тифа почти такая же, как и боррелий вшивого возвратного тифа, но они более устойчивы к сальварсану и его производным.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях возбудители клещевого возвратного тифа паразитируют в организме диких грызунов и насекомых, от которых они попадают в организм клещей рода *Ornithodoros*. Из экспериментальных животных морская свинка восприимчива к боррелиям вшивого возвратного тифа, в то время как белые мыши и крысы восприимчивы к обоим видам возбудителя.

**Патогенез и заболевание у человека.** Патогенез сходен с возвратным эпидемическим тифом. Клещевой тиф у человека имеет эндемический характер. Спорадически встречается в Средней Азии, Закавказье, на Северном Кавказе, в Казахстане, Ставропольском крае, Херсонской области. Чаще возникает

в теплое время года, преимущественно весной.

Биотопом клещей служат норы, трещины, пещеры, мусор глинобитных построек, сараев, гроты, в которых и происходит циркуляция возбудителя от диких млекопитающих к клещам и обратно.

Клещи паразитируют на грызунах, которые становятся резервуаром инфекции. Возбудитель, попадая в кишечник клеща, через 10—12 дней поступает в полость рта, а затем разносится по всему организму.

Проникновение боррелий в яйцеводы и яйца клещей обуславливает возможность трансвариальной передачи возбудителя. Зараженность клеща сохраняется в течение всей его жизни (свыше 10 лет). Человек заражается при укусе клещей. На месте укуса образуется папула (первичный аффект).

Болезнь характеризуется приступами продолжительностью 1—2 дня; число приступов может быть 5—7—9 и более, ремиссии — от нескольких часов до 6—8 дней.

**Иммунитет.** Боррелии клещевого и вшивого возвратного тифов иммунологически различны. Среди населения эндемических районов иммунитет приобретает с раннего детства, что доказывается обнаружением антител в сыворотках крови местного населения. Заболевают главным образом приезжие.

**Лабораторная диагностика.** Производят: 1) микроскопию крови — толстой каплей и мазков; 2) экспериментальное заражение морских свинок (вводят 0,5—1 мл крови подкожно или 1—2 капли в конъюнктиву глаза); заболевание наступает через 5—7 дней. В крови находят большое количество боррелий.

**Лечение.** Больным назначают хлортетрацилин, окситетрацилин, хлорамфеникол, а также стрептомицин с пенициллином. Мышьяковистые препараты (новарсенол и др.) малоэффективны.

**Профилактика** осуществляется путем проведения мероприятий по уничтожению клещей и грызунов, раннего распознавания болезни, госпитализации больных и соблюдения личной профилактики (защита людей от нападения клещей).

Кроме среднеазиатского, описано около 20 самостоятельных нозологических единиц клещевого возвратного тифа (испанский, балканский, иранский, индийский, африканский, североамериканский и многие другие), которые вызываются отдельными серотипами.

## ПАТОГЕННЫЕ МИКОПЛАЗМЫ

Патогенных представителей микоплазм — возбудителей плевропневмонии крупного рогатого скота (PPO — *Pleuropneumonia Organism*) и плевропневмонии (PPLO — *Pleuro-Pneumonia Like Organism*) в прошлом относили к крупным вирусам (группа орнитозо-пситтакозо-лимфогранулематоза). Д. Берджи (1957) включил их в род *Mycoplasma*, семейство *Mycoplasmataceae*, порядок *Mycoplasmatales*, класс *Schizomycetes*.

**Морфология.** Размер микоплазм 2—200 мкм, они не имеют плотной клеточной стенки и важнейших ее компонентов (диаминопимелиновой кислоты, мутов (диаминопимелинового комплекса), покрыты коцептидным комплексом, трехслойной цитоплазматической мембраной толщиной 75—100 Å, в цитоплазме содержатся рибосомы диаметром 20 мкм.

Микоплазмы грамтрицательны, окрашиваются медленно при длительном воздействии красителей. Они полиморфны (шаровидные, кольцевидные, коккобациллярные, нитевидные, ветвистые, в виде элементарных тел).

Патогенный для человека вид *Mycoplasma hominis* имеет мицелиальную структуру, для которой характерны палочковидные образования длиной 2—5 мкм.

**Культивирование.** Микоплазмы — аэробы и факультативные аэробы. На плотных средах растут в виде характерных колоний с уплотненным,растающим в среду центром и нежным ажурным краем, через 3—5 дней инкубационным краем, через 3—5 дней инкубационного периода становятся крупными (1,5—2 мм), но чаще бывают трудно различимы, в том числе в агаре. На кровяном агаре образуют зону гемолиза, в плотных средах дают зернистый рост, на 3—7-й день культивирования образуются колонии круглой формы, в бульоне микоплазмы развиваются с образованием помутнения и мелкозернистого осадка. Выращивают микоплазмы в ана-

эробных условиях при температуре 37° на средах с pH 7,0—8,0, содержащих сыворотку или асцитическую жидкость.

Добавление к питательной среде экстрактов дрожжей ускоряет рост их. Они могут культивироваться в средах, не содержащих сыворотки, но в присутствии 0,02% гемоглобина и 0,01% цистина. Микоплазмы хорошо размножаются в хорионаллантоисе куриного зародыша.

**Ферментативные свойства.** Одни виды микоплазм сбраживают с образованием кислоты глюкозу (возбудитель плевропневмонии расщепляет глюкозу, мальтозу, декстрин, крахмал, гликоген, иногда леулезу, галактозу, маннозу), другие не сбраживают углеводов. Процессы метаболизма весьма вариабельны. Они во многом зависят от изменений морфологии и структуры.

**Антигенная структура и классификация.** Микоплазмы обладают видо- и типоспецифичностью. В род микоплазм входит 17 видов, из них наибольшее значение имеют *M. agalacticae*, *M. arthritidis*, *M. canis*, *M. fermentans*, *M. gallinarum*, *M. gallisepticum*, *M. hominis*, *M. laidlawii*, *M. mycoides*, *M. pneumoniae* и др. Микоплазма, патогенная для человека (*Mycoplasma hominis*), состоит из двух типов: тип 1 не патогенен для мышей, тип 2 при подкожном заражении вызывает у мышей локализованные абсцессы.

**Токсикообразование.** Штаммы, выделенные от мышей, вырабатывают термолabile экзотоксин. Фильтраты микоплазм являются токсичными для мышей. Из микоплазм извлечен термостабильный эндотоксин.

**Резистентность.** Большинство штаммов погибает при температуре 45—55° в течение 15 минут. Микоплазмы очень чувствительны ко всем дезинфицирующим веществам, к высушиванию, ультрафиолетовому и другим физическим воздействиям.

Патогенность для животных. Микоплазмы вызывают плевропневмонию у крупного рогатого скота (*Mycoplasma ruminantium*), некоторые варианты этой бактерии являются возбудителями плевропневмонии у коз; обнаруживают микоплазмы при воспалительных процессах гениталий (*Mycoplasma bovis genitalium*), агалактии овец и коз (*Mycoplasma agalacticae*), а также при различных воспалительных процессах.

Патогенез и заболевание у человека. Наиболее хорошо изученным видом является *Mycoplasma hominis*, встречающаяся при плевропневмонии, воспалительных процессах гениталий, неспецифических уретритах, простатитах, негонорейных артритах, трихомонозоподобных поражениях, эндокардитах, септических и других заболеваниях. Вероятно, инфекции, вызываемые микоплазмами, очень широко распространены среди животных и людей, но при несовершенстве методов лабораторной техники их выявление представляло большие трудности. Считают, что микоплазмы обладают условной патогенностью и вызывают заболевания у человека при резком снижении его общей резистентности. Вторым представителем этого рода микроорганизмов является *Mycoplasma pneumoniae* — возбудитель первичных атипичных пневмоний, геморрагических ларингитов и пузырьчатого воспаления барабанных перепонки. В 1944 г. М. Итон выделил из мокроты больных людей фильтрующий агент, который при интраназальном заражении хлопковых крыс вызывал у них пневмонию. Дальнейшими исследованиями была подтверждена принадлежность агента Итона к микоплазмам.

## РИККЕТСИИ

В 1909—1910 гг. Г. Риккетс и Р. Уайлдер нашли в крови больных мексиканским сыпным тифом (стабердилло) и в зараженных вшах неподвижные, мелкие биполярные микроорганизмы. В 1913 г. чешский ученый С. Провачек обнаружил в плазме и лейкоцитах людей, больных сыпным тифом, овальные и продолговатые тельца, хорошо окрашивающиеся по Романовскому—Гимзе. В 1916 г. Г. Х. Роша-Лима на основании своих многолетних исследований пришел к заключению, что сыпной тиф

Иммунитет. После перенесения плевропневмонии у крупного рогатого скота, овец, коз остается стойкий и продолжительный иммунитет. Что касается невосприимчивости при заболеваниях человека, то этот вопрос остается пока неизученным. Вероятно, она связана главным образом с общей резистентностью организма человека.

Лабораторная диагностика. Для дифференциации микоплазм от других микроорганизмов используют морфологические, культуральные, биохимические и биологические методы исследования. В частности, при атипичной пневмонии в сыворотке людей нарастает титр неспецифических холодных агглютининов к эритроцитам I группы человека и специфических антител к агенту Итона. К другим отличительным признакам *Mycoplasma pneumoniae* относят рост на плотной среде в виде характерных колоний, гемолиз эритроцитов в среде и ферментацию углеводов; содержание в фильтратах мельчайших образований размером 180—250 мкм; она вызывает пневмонию у хлопковых крыс; в культуре тканей и на куриных эмбрионах не дает цитопатического действия.

Лечение. Наиболее эффективными препаратами считаются хлортетрациклин, окситетрациклин, стрептомицин, хлоромидетин. Сульфаниламиды, пенициллин, эритромицин не обладают терапевтическим действием.

Профилактика. Общие мероприятия сводятся к сохранению на высоком уровне резистентности. В США получена вакцина из убитых микоплазм против атипичных пневмоний.

вызывают мелкие полиморфные микроорганизмы, обнаруживающиеся в крови больных и кишечнике зараженных вшей.

Проблеме риккетсиозов уделялось и уделяется большое внимание. Изучению этой группы инфекционных заболеваний были посвящены исследования советских и зарубежных ученых.

Риккетсии принадлежат к классу *Mycrotatobiotae*, порядку *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*. Данные о морфологии, культивировании, фермента-

тивных и антигенных свойствах, токсинообразовании представлены в соответствующих разделах общей части микробиологии.

Классификация риккетсий дана в общей части (см. стр. 34), а основных риккетсиозов — в табл. 20.

Большая часть риккетсий относится к безвредным паразитам. Около 50 различных видов риккетсий найдено в кишечнике и слюнных железах тлей, клопов, клещей.

## РИККЕТСИИ СЫПНОГО ТИФА

Морфология. Риккетсия Провачека (*Rickettsia prowazekii*) — полиморфные микроорганизмы. Они имеют шаровидную, чаще в виде гантелей (рис. 127), палочковидную, нитевидную (см. рис. 18) форму; средние размеры их 0,5—1 мкм, максимальные 40 мкм. Нитевидные формы достигают 40 мкм в длину. Они грамотрицательны, хорошо окрашиваются феноловым фуксином в красный цвет (рис. 128, 1), по Романовскому — Гимзе, серебрением по Морозову.

Культивирование. Риккетсии размножаются преимущественно в клетках эндотелия сосудов и серозных оболочек. Методы культивирования см. стр. 66.

Токсинообразование. Риккетсии содержат в своем составе токсическое вещество, которое не удается отделить от самих риккетсий ни фильтрованием, ни центрифугированием. Риккетсиозный токсин термолабилен, разрушается при температуре 66°, относится к белковым веществам. Внутривенное введение белым мышам взвеси риккетсий вызывает у них через 2—24 часа острую интоксикацию со смертельным исходом.

Антигенная структура. Риккетсии содержат два антигена: термолабильный, специфический для риккетсий Провачека, и термостабильный, общий для риккетсий Провачека и крысиного сыпного тифа. Растворимые антигены риккетсий по своему действию сходны с некоторыми бактериями. В 1916 г. Э. Вейль и А. Феликс выделили из мочи больных сыпным тифом *Proteus OX<sub>19</sub>*, который обладает способностью агглютинироваться в присутствии сыворотки больных сыпным тифом и реконвалесцентов. Как было выяснено, протей имеет общий с риккетсиями полисахаридный гаптен. Для дифференциальной диагностики риккетсиозов используют и другие штаммы протей (*OX<sub>2</sub>*, *OXK*, *OXL*).

Резистентность. В высушенных и неповрежденных вшах риккетсии сохраняются до 30 суток, а в сухих фекалиях вшей — до 6 суток. От действия тем-

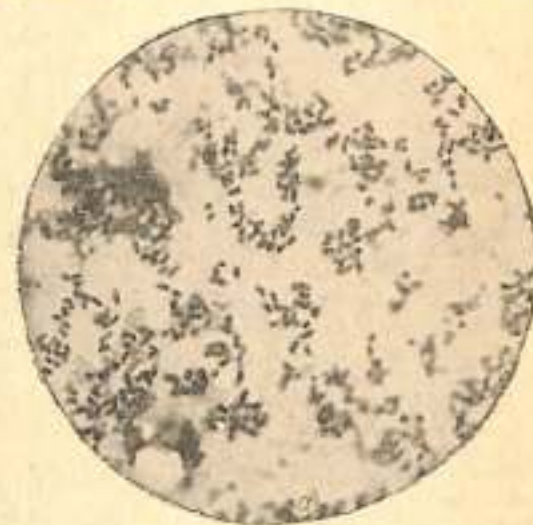


Рис. 127. Риккетсия Провачека. а — в световом микроскопе; б — в электронном микроскопе.

пературы 50° риккетсии гибнут в течение 15 минут, от 56° — за 10 минут, от 80° — за 1 минуту и от температуры 100° — за 30 секунд. Губительное действие на них оказывают все применяемые дезинфицирующие вещества (0,5% раствор фенола, 0,25% раствор формалина и др.).

Патогенность для животных. К риккетсиям восприимчивы обезьяны, морские свинки, белые мыши. У обезьян можно воспроизвести сыпной тиф, сходный по клинической картине с сыпным тифом у человека. У морских свинок

Основные риккетсиозы и заболевания, вызываемые возбудителями из семейства Chlamydiaceae, Bartonellaceae порядка Rickettsiales

Таблица 20

Название болезни	Возбудитель	Переносчик	Место распространения
Эпидемический, или вшивый, сыпной тиф	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Платяные и головные вши	Многие страны мира, преимущественно с умеренным и холодным климатом
Эндемический, или крысиный, сыпной тиф	<i>Rickettsia typhi</i>	Крысиные блохи и вши, вероятно, крысиные клещи	Северная и Южная Америка, побережье Балтийского, Северного, Средиземного, Черного, Каспийского морей, Азия, Африка, Северная Австралия
Лихорадка тсутсугамуши	<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	<i>Trombicula akamushi</i> , <i>Trombicula schueffneri</i>	Япония, о. Тайвань, Индонезия, Новая Гвинея, Северная Австралия
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Иксодовые клещи ( <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> )	США, Канада, Мексика, Бразилия, Колумбия
Марсельская, или средиземноморская, лихорадка	<i>Rickettsia conori</i>	Собачий клещ <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Побережье Средиземного, Черного и Каспийского морей, Индия, тропическая Африка
Северозападный риккетсиоз	<i>Rickettsia sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttali</i> , <i>Dermacentor silvarum</i> , <i>Dermacentor pictus</i>	Сибирь, Дальний Восток, Забайкалье
Североавстралийский риккетсиоз	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i>	Северный Квинсленд в Австралии
Осповидный, или везикулярный, риккетсиоз	<i>Rickettsia akari</i>	<i>Allodermanyssus sanguineus</i>	Окрестности Нью-Йорка, некоторые местности СССР
Болисская, или траншейная, лихорадка	<i>Rickettsia quintana</i>	Платяные вши	Наблюдалась в период первой и второй мировых войн на различных фронтах (в Польше, на Волыни), встречается в Японии и Китае
Клещевой пароксизмальный риккетсиоз	<i>Rickettsia quintana</i>		Некоторые местности Украины
Ку-лихорадка	<i>Coxiella burnetii</i>	Иксодовые клещи	Австралия, США, Европа, Малая Азия, СССР
Трахома	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Переносчиков нет	Индия, а также другие страны Азии и Африки
Орнитоз	<i>Miyagawanella ornithosis</i>	То же	Повсеместно
Пситтакоз	<i>Miyagawanella psittaci</i>	» »	Южная Америка, Австралия и другие страны
Атипичная пневмония	<i>Miyagawanella pneumoniae</i>	» »	Повсеместно
Паховый (венерический) лимфогранулематоз	<i>Miyagawanella lymphogranulomatosis</i>	Переносчиков нет	Субтропические страны (в СССР этого заболевания нет)
Бартонеллез	<i>Bartonella bacilliformis</i>	<i>Phlebotomus verrucarum</i> , <i>Phlebotomus nogushi</i>	Перу, Эквадор, Боливия, Чили

при внутрибрюшинном заражении кровью сыпнотифозных больных через 8—12 суток развивается лихорадка, температура тела повышается на 1—1,5°, возбудителя находят в крови, внутренних органах, особенно много его накапливается в мозге. У белых мышей, зараженных интраназально под эфирным наркозом, развивается пневмония.

Патогенез и заболевания у человека. В 1876 г. О. О. Мочутковский впервые опытами на самом себе доказал зара-

ность крови людей, больных сыпным тифом. Он высказал предположение, что сыпной тиф передают кровососущие насекомые. В 1909 г. Ш. Николь и сотрудники в опытах на обезьянах подтвердили это положение и установили передачу сыпного тифа через платяную вошь (*Pediculus vestimentis*).

В отличие от указанных примеров, показывающих гуманность и самоотверженность ученых в достижении раскрытия истины, один турецкий врач, имя которого осталось неизвестным, в первую мировую войну (1916) заразил 120 русских военнопленных кровью выздоравливающих и 310 человек кровью взятой у больных сыпным тифом в разгар болезни. Из числа зараженных 174 заболели и 48 умерли. Аналогичные «опыты» на людях проводили японцы, применявшие бактериологическое оружие в войне под Халхин-Голом в 1939 г. и в войне с Китаем в 1942—1943 гг., а также немцы во время второй мировой войны проводили испытание бактериологических и химических средств уничтожения людей в лагерях военнопленных.

Источник болезни — больной человек, переносчик — платяная вошь. Навесавшись к крови сыпнотифозного больного, платяная вошь из 3—10-е, чаще на 4—5-е сутки становится заразной. Риккетсии развиваются при температуре 30° в кишечнике вшей (в клетках эпителия слизистой оболочки кишечника); в результате накопления риккетсий клетки разрушаются и возбудители вместе с испражнениями поступают на кожу, платье и т. д. Заражение сыпным тифом происходит не через укусы вшей, а втиранием риккетсий, которые выделяются при дефекации или раздавливании вшей и проникают в ссадины, царапины кожи и слизистые оболочки. Риккетсии Провачека были выделены из организма клещей, а у животных в крови обнаруживали соответствующие антитела.

Заражение сыпным тифом возможно и через дыхательные пути, когда с пылью высохших вшей попадают в организм человека риккетсии Провачека. Подобного рода заражения наблюдаются среди работников дезинфекционной службы, а также лабораторий. Риккетсии Провачека вызывают у людей сыпной тиф, который протекает

в виде лихорадочного состояния с розеолезно-петехиальной сыпью.

Сыпной тиф относится к кровяным инфекциям. Возбудитель болезни в период лихорадки находится в крови, в клетках крови, эндотелии сосудов кожи, мозга и других органах.

Патогистологические изменения обнаруживают в сосудистой системе, особенно в области прекапиллярных разветвлений артериол. Набухание и усиленная пролиферация эндотелиальных клеток синусов приводят к тромбозу. В адвентиции сосудов также развиваются пролиферативные процессы. Образуются четкообразные утолщения стенок сосудов — *periarteritis podosa*. Множественный тромбоз конечных разветвлений артериальной системы приводит к нарушению питания тканей, гибели клеток, особенно клеток центральной нервной системы. На поверхности 1 см<sup>2</sup> мозга насчитывается несколько тысяч гранул.

В послевоенные годы сыпной тиф встречается спорадически, клиническая картина его изменилась, болезнь стала протекать легче, летальность почти не регистрируется, а смертность по сравнению с 1913 г. снизилась более чем в 100 раз.

Иммунитет. После перенесения болезни формируется прочный иммунитет. В последние годы количество повторных случаев возросло и составляло около 50% всех заболеваний.

Причину повторных заболеваний сыпным тифом объясняют по-разному. Одни исследователи считают, что повторные случаи сыпного тифа являются результатом утраты иммунитета, приобретенного во время первого заболевания, и следствием вторичного заражения.

Согласно второй точке зрения, повторные случаи сыпного тифа представляют собой рецидивы первого заболевания. Такого рода сыпной тиф называют болезнью Брилла. Рецидивы наступают после различных неблагоприятных воздействий (инфекционные или другие заболевания, хирургическое вмешательство, переохлаждение, психические и физические травмы, переутомление, голод и др.) на организм, который в течение длительного времени являлся носителем риккетсий.

По механизму возникновения различают две формы сыпного тифа: 1) эпи-

демический, передаваемый через вшей, и 2) спорадический (повторный, болезнь Брилля), возникающий в результате рецидивов перенесенной сыпнотифозной инфекции вследствие активизации риккетсий, находившихся в латентном состоянии.

Лабораторная диагностика. В основу лабораторной диагностики положен серологический метод исследований:

1) реакция агглютинации с риккетсиями Провачека (реакция Вейля — Феликса с протеом  $OX_{12}$  в настоящее время утратила свое практическое значение вследствие ее низкой специфичности);

2) реакция связывания комплемента;

3) реакция гемагглютинации.

Кроме того, в специальных лабораториях используют биологический метод (заражение морских свинок) и опсонофагоцитарную реакцию, а также реакцию непрямой гемагглютинации и реакцию нейтрализации токсических веществ риккетсий.

Необходимо иметь в виду, что у больных, леченных антибиотиками, реакция агглютинации может быть в низком титре и без последующего его нарастания.

Лечение. С введением в практику терапии больных сыпным тифом хлортетрациклина, окситетрациклина, левомицетина летальность снизилась до единичных случаев, в последующие годы летальность совсем не зарегистрирована.

Профилактика. Борьба с сыпным тифом включает: 1) раннюю диагностику, изоляцию и госпитализацию больных; 2) санитарную обработку в очаге (дезинсекцию); 3) учет и наблюдение за контактировавшими с больным; термометрирование проживающих в очаге людей в течение 25 дней; систематическое проведение мер по ликвидации завшивленности среди населения и повышение его санитарной культуры; 4) специфическую вакцинацию живой комбинированной вакциной, состоящей из культуры риккетсий вакцинного штамма Е (Мадрид Е), выращенного на развивающемся курином эмбрионе, и высушенного вместе с растворенным антигеном из вирулентного штамма возбудителя (штамм Брейль).

Гражданская война и экономическая разруха обусловили в Советском Союзе

массовое заболевание сыпным тифом, которым с 1 января 1918 г. по 1 октября 1920 г. переболело более 6 млн. человек. Высока была заболеваемость в период второй мировой войны; особенно сильно пострадало население территорий, временно оккупированных немецкими захватчиками. Так, например, в сельских районах Белоруссии за 1943—1944 гг. более 60% всех жителей было поражено сыпным тифом.

Благодаря значительному улучшению условий жизни людей и проведению профилактических мероприятий эпидемический сыпной тиф в СССР ликвидирован, но еще спорадически регистрируются случаи болезни Брилля.

По данным ВОЗ, в 1962—1966 гг. в странах мира было учтено 21 792 больных сыпным тифом.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ КРЫСИНОГО СЫПНОГО ТИФА

*Rickettsia typhi* (R. mooseri) открыта в 1928 г. Х. Музером. Риккетсии Музера (рис. 128, 2) менее полиморфны, чем риккетсии Провачека. Размеры их 0,35—1,3 мк. Их легко культивировать в курином эмбрионе, они длительно сохраняются во внешней среде, особенно в высушенном состоянии.

Обезьяны и кролики относительно устойчивы. У морских свинок (самцы) при кожном заражении в конъюнктиву глаза, слизистую оболочку носовой и ротовой полости появляется лихорадка; наиболее характерным симптомом является риккетсиозный периорхит (скротальный феномен), развивающийся при внутрибрюшном заражении. Очень чувствительны к риккетсиям Музера крысы и мыши.

Основным резервуаром возбудителя в природе являются крысы и мыши, которые инфицируются друг от друга посредством блох, вшей, возможно, и клещей, а также пероральным путем.

Люди заражаются эндемическим сыпным тифом от грызунов. Возбудитель проникает через слизистые оболочки глаз, носа, рта, поврежденные кожные покровы, а также вместе с пищевыми продуктами, инфицированными мочой больных грызунов, через дыхательные пути и контактно (втирание фекальных масс зараженных блох при расчесывании кожи). Заражение человека воз-

можно через укус крысиного клеща *Bdelonyssus bacoti*.

Заболеваемость крысиным сыпным тифом среди людей обычно носит эндемический и спорадический характер. В некоторых случаях в зависимости от эпизоотического состояния могут возникать местные вспышки. Болезнь характеризуется сезонностью, наибольшее количество заболеваний приходится на август — ноябрь (период увеличения плотности и активности грызунов).

Заболевание у человека во многом сходно с эпидемическим сыпным тифом. Болезнь характеризуется лихорадкой, появлением сыпи на лице, груди, животе, спине, ладонях, подошвах; вначале сыпь имеет розеолезный, а позднее папулезный характер, редко она бывает петехиальной.

Иммунитет после перенесения болезни развивается сравнительно прочный и является перекрестным с эндемическим сыпным тифом.

Для дифференциации от эндемического сыпного тифа параллельно ставят реакцию агглютинации или связывания комплемента с риккетсиями Провачека и Музера, а также заражают самцов морских свинок для воспроизведения скротального феномена.

Лечат больных крысиным сыпным тифом хлортетрациклином, левомицетином.

Борьба с этим риккетсиозом заключается в систематическом уничтожении крыс, а также мышей, предупреждении проникновения грызунов в порты с прибывающих судов, защите пищевых продуктов от крыс, уничтожении препаратов ДДТ и хлорофоса крысиных блох, вшей и клещей. В некоторых случаях делают прививки людям, живущим в эндемических районах.

#### РИККЕТСИИ МАРСЕЛЬСКОЙ ЛИХОРАДКИ

*Rickettsia conori* впервые была описана в 1910 г. А. Конором и А. Брухом. Риккетсии имеют палочковидную форму. Они очень полиморфны. Длина их 0,25 мк, ширина 0,3—0,4 мк. Риккетсии хорошо культивируются на развивающихся тканях куриного эмбриона. К риккетсиям марсельской лихорадки чувствительны обезьяны, морские свинки, кролики, крысы, мыши, суслики.

Марсельская лихорадка характеризуется эндемичностью и сезонностью (летний период). Передается посредством укуса клещей *Rhipicephalus sapigneus*, в организме которых возбудитель сохраняется в различных фазах их развития. Резервуаром являются клещи, у которых установлена трансовариальная передача, и собаки, на которых паразитируют клещи. Кроме того, заражение возможно и через конъюнктиву глаз путем втирания риккетсий в слизистые оболочки.

Болезнь сопровождается сыпью в виде прыщей. Вначале она имеет розеолезный или макулезный характер, далее становится макуло-папулезной, иногда с образованием вторичных петехий. В большинстве случаев марсельская лихорадка протекает доброкачественно, без рецидивов.

Лабораторную диагностику проводят путем: 1) постановки реакции связывания комплемента с сыворотками больных и риккетсиями марсельской лихорадки (наиболее специфическая реакция); 2) выделения риккетсий из крови больных, язвенных поражений кожи, розеол и из клещей, снятых с собак. Кровь или растертые в ступке клещи вводят внутрибрюшинно самцам морских свинок. Зараженных животных исследуют на наличие риккетсий в мезотелии пораженных влагалищных оболочек яичек. Внутриядерное расположение риккетсий подтверждает диагноз болезни.

Лечение производят хлортетрациклином, окситетрациклином.

Профилактика осуществляется общими противозидемическими мероприятиями. В эндемических районах всех дворовых и охотничьих собак берут на учет и систематически обрабатывают препаратами ДДТ в виде 10% мази, а места их содержания подвергают дезинсекции для уничтожения клещей; бродячих собак убивают.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ СЕВЕРОАЗИАТСКОГО РИККЕТСИОЗА

В 1938 г. М. К. Кронтовской и др. были выявлены риккетсиозные заболевания в эндемических очагах Западной, Центральной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Средней Азии и Монгольской Народной Республике.

Возбудитель *Rickettsia sibirica* морфологически сходен с риккетсиями марсельской лихорадки, имеет палочковидную форму, иногда встречается в виде нитевидных грубых образований. Электронномикроскопическим исследованием выявлены жгутикоподобные образования 100—120 Å толщины и 0,3—3 мкм длины. Культивируется в переживающих тканях куриных эмбрионов, локализуется в ядрах пораженных клеток тканей и органов.

Риккетсии являются патогенными для обезьян, морских свинок, кроликов, крыс, мышей.

Болезнь передается клещами из рода *Dermacentor* и *Haemaphysalis*, которые паразитируют на домашних и крупных диких животных степных и луговых пространств. Наибольшую активность проявляют весной. В этот период они могут нападать на человека и заражать его. Максимум заболеваний приходится на май, сезонность — апрель — октябрь. Поражается преимущественно сельское население.

У больных североазиатским риккетсиозом отмечают увеличение лимфатических узлов, появление на груди, спине и внутренних поверхностях конечностей розеолезной и папулезной сыпи с геморрагиями. Сыпь может быть на лице, ладонях и подошвах, она сохраняется и после падения температуры тела, а на ее месте остается пигментация. Наблюдается конъюнктивит и инъекция склер. Болезнь протекает доброкачественно, без рецидивов.

С целью лабораторной диагностики обычно ставят реакцию связывания комплемента с сыворотками больных и антигеном из *Rickettsia sibirica*. Диагностический титр комплементсвязывающих антител невысокий (1 : 20—1 : 200). Реакция, как правило, бывает положительной с 11-го дня болезни.

В специальных лабораториях производят выделение возбудителя внутрибрюшинным заражением самцов морских свинок кровью больных, взятой в ранний период болезни. У животных появляется лихорадка и воспаление яичка (скротальный феномен) с накоплением риккетсий в оболочке яичек.

Профилактика осуществляется путем индивидуальной защиты людей от нападения клещей, а также проведением комплекса мероприятий, направленных

на уничтожение клещей, паразитирующих на домашних животных, dusting ДДТ и гексахлорциклогексана, хлорофоса, дезинфекцией постоянных и временных жилых помещений.

### РИККЕТСИИ КУ-ЛИХОРАДКИ

В 1937 г. в Австралии среди рабочих скотобоев Э. Дерриком было выявлено заболевание, получившее название Ку-лихорадки (название «Ку» происходит от начальной буквы английского слова *Quegu* — неясный, неопределенный). В 1939 г. Ф. Бернетом и М. Фриманом



Рис. 129. Возбудитель Ку-лихорадки.

выделен возбудитель из крови и мочи больных.

Ку-лихорадка встречается во многих странах мира, а с 1948 г. регистрируется в ряде районов Советского Союза.

**Морфология.** Возбудитель болезни — *Soxiella burneti* (рис. 129), состоящий из мелких (0,25—0,5 мкм) ланцетовидных микроорганизмов (рис. 129), состоящих из оболочки, цитоплазмы и ядерного вещества. Он может быть кокковидным, овальным, палочковидным, нитевидным; установлены и фильтрующиеся формы. Риккетсии Бернета неподвижны, грамотрицательны, хорошо окрасиваются по Романовскому — Гимзе, Морозову и Здродовскому.

**Культивирование.** Выращивают риккетсии Бернета по методу Кокса в желатинном мешке куриного эмбриона, в котором происходит накопление большого количества возбудителя, используемого для приготовления как диагностического, так и вакцинных препаратов. При пер-

вом пассаже эмбрионы гибнут на 9—12-е сутки, при последующих пассажах — через 5—7 суток.

Ферментативными способностями риккетсии Бернета не обладают. Наличие токсемии у них не доказано, однако они содержат аллергены и сенсибилизируют организм с образованием васкулитов и гранулем.

**Резистентность.** Риккетсии Ку-лихорадки длительно сохраняются во внешней среде: в стерильной водопроводной воде — 160 суток, в цельном стерильном коровьем молоке при комнатной температуре — 125 суток. Пастеризация молока их не убивает. Риккетсии сохраняются в твороге, кефире и других молочных продуктах. В свежем мясе зараженных животных при температуре 4° риккетсии Ку-лихорадки остаются жизнеспособными 30 суток, в замороженном виде — еще дольше, в засоленном мясе (при концентрации поваренной соли 10%) в условиях ледника 5 месяцев. Возбудитель Ку-лихорадки выдерживает действие ультрафиолетовых лучей в течение 1—5 часов, при низких температурах сохраняет жизнеспособность несколько месяцев, не погибает в молоке от нагревания до температуры 90° более часа, в сухих фекалиях клещей выживает 19½ месяцев, в высохшей моче и крови больных животных — от нескольких недель до 6 месяцев. Высушенные риккетсии в ампулах под вакуумом в рефрижераторе сохраняются в течение нескольких лет; они не погибают в 1% растворе фенола в продолжение суток, от 0,5% раствора формалина — 4 суток, устойчивы к действию желудочного сока, эфира, толуола, хлороформа.

Для дезинфекции внешней среды и предметов достаточно эффективными считаются 5% раствор фенола, 3% раствор хлорамина, 2% раствор формалина, 10% раствор едкого натра и 0,2% раствор активированного хлорамина.

**Патогенность для животных.** В очагах Ку-лихорадки возбудителя обнаруживают у коров, коз и овец, собак, лошадей, ослов, мулов, песчанок, птиц, клещей. Болезнь характеризуется природной очаговостью и является зоонозной. Животные выделяют возбудителя с молоком, мочой, плацентой, околоплодной жидкостью и испражнениями.

В эксперименте морских свинок заражают введением внутривенно 3—5 мл крови, взятой у больных на высоте лихорадки. У зараженных животных через 5—13 суток развивается лихорадка длительностью 1—6 дней. Болезнь чаще заканчивается выздоровлением. Сравнительно редко наблюдают смертельные исходы, на вскрытии отмечают поражения селезенки, легких (геморрагическая пневмония) и иногда риккетсиозный перитонит. При заражении морских свинок в область бедра у них развивается регионарный аденит. Для воспроизведения экспериментальной инфекции могут быть использованы мыши, белые крысы, хомяки, кролики.

**Патогенез и заболевание у человека.** Риккетсии Бернета при проникновении в организм человека внедряются в клетки тканей и органов ретикуло-эндотелиальной системы, кровь и лимфу. Фагоцитированные риккетсии не лизируются (незавершенный фагоцитоз), они размножаются в лейкоцитах и вызывают явление септицемии.

Заражение происходит через укусы иксодовых клещей; последние выделяют с фекалиями огромное количество возбудителей, которые могут поступать в организм вместе с пищей, водой и воздушно-пылевым путем.

Риккетсии Ку-лихорадки весьма инвазивные, они легко проникают через слизистые оболочки, дыхательные пути и поврежденную кожу. Установлена связь заболеваний с работой на скотобойнях, в мясной промышленности, на молочных фермах. Люди заражаются при обработке шерсти, во время пребывания вблизи скотных дворов и молочных ферм, при употреблении сырого молока и молочных продуктов от больных животных. Заболевание чаще отмечается в апреле — мае. Большой человек может передавать возбудитель воздушно-капельным путем; мокроту больных необходимо обезвреживать, так как она может быть источником заражения здоровых людей.

Клиническая картина болезни в определенной степени зависит от характера первичной локализации возбудителя. При внутрикожном заражении развиваются местные кожные поражения в виде плотных эритематозных пятен, сохраняющихся в течение 10 суток; только в некоторых случаях наблюдается

лихорадка с явлениями септицемии. При заражении в верхние дыхательные пути (введение возбудителя в нос) через 3 суток развивается лихорадка с типичным поражением легких в виде плотных пневмонических очагов. Ку-лихорадка характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают три формы болезни: пневмоническую, лихорадочную, или гриппозную, и менингоэнцефалитическую; каждая из них отличается целым рядом особенностей. Болезнь развивается внезапно, после инкубационного периода, продолжающегося 7—28 суток. Начинается она остро с бурного подъема температуры до 39—40° и сопровождается ознобом, сильными головными болями, мигальгиями, слабостью и бессонницей. Летальных исходов, как правило, не бывает или они наблюдаются довольно редко.

**Иммунитет.** Постинфекционный иммунитет у людей образуется прочный и длительный. У животных болезнь протекает хронически (несколько месяцев), что свидетельствует о слабой выработке иммунитета в период заболевания.

**Лабораторная диагностика** заключается в следующем:

1) реакция агглютинации со специфическим антигеном, приготовленным из культур риккетсий, становится положительной со 2-й недели болезни, максимальные титры появляются на 3—5-й неделе. Положительная реакция в разведении сыворотки больных людей 1:10—1:16 подтверждает диагноз болезни. Использование реакции агглютинации с сыворотками животных имеет определенное значение для выяснения ретроспективным путем возможных

источников Ку-лихорадки. Реакцию необходимо ставить в динамике для дифференциации типичных заболеваний от случаев реконвалесценции, латентной инфекции;

2) реакция связывания комплемента со специфическим антигеном риккетсий Бернета (более чувствительная и специфическая);

3) постановка аллергической пробы, которая является строго специфической;

4) прививка исследуемого материала морским свинкам подкожно или в яичко;

5) внутрибрюшинное заражение морских свинок введением 3—5 мл крови больного, взятой в период лихорадки, с последующим заражением куриных эмбрионов эмульсией из селезенки от пассажной морской свинки. Таким же путем производится выделение риккетсий от клещей и животных.

**Лечение.** Назначают антибиотики: хлортетрациклин, окситетрациклин, левомицетин.

**Профилактика.** Предупредительные мероприятия сводятся к проведению систематической дезинфекции помещения для крупного и мелкого рогатого скота, особенно в период отела и окота. Молоко из зараженных хозяйств кипятят, так как при пастеризации молока риккетсии Бернета не погибают. Больных людей госпитализируют, выделения дезинфицируют.

В местах с высокой заболеваемостью проводят иммунизацию живой вакциной М-44 из риккетсий Бернета, выращенных на куриных эмбрионах, подкожно, однократно.

Остальные риккетсиозы приведены в табл. 20.

## ВОЗБУДИТЕЛИ ОРНИТОЗА, ПАХОВОГО ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА, ТРАХОМЫ

Микроорганизмы из семейства Chlamydiaeae, порядка Rickettsiales имеют шаровидную, овоидную или палочковидную форму, видны в световой микроскоп, содержат ДНК и РНК. Их называют хламидиями или неориккетсиями. Большинство из них не проходит через бактериальные фильтры, некоторые образуют внутриклеточные скопления, состоят из нуклеопротеидов, липидов и углеводов. Обладают

антигенными свойствами, близкими к свойствам бактерий. У них имеются развитые ферментные системы, чувствительные к действию антибиотиков.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ОРНИТОЗА

Орнитоз (от греч. орнис — птица) — заболевание многих видов птиц. Возбудитель открыт в 1933 г. К. Мейером. **Морфология.** Возбудитель *Miyagawana ornithosis* имеет размеры 250—

300 мкм, округленную форму, располагается внутриклеточно (в цитоплазме) и внеклеточно. В мазках-отпечатках или срезах из органов возбудитель располагается в виде скоплений, окруженных оболочкой. Его можно обнаружить при окраске по Романовскому — Гимзе, Морозову в клетках ретикулоэндотелиальной системы или внеклеточно при их разрыве (см. рис. 128, 4).

**Культивирование.** Возбудитель развивается в куриных зародышках или в организме белых мышей, а также в культуре тканей и в клетках опухолей. В развитии возбудителя различают 4 стадии: 1) отсутствие видимых образований; 2) появление крупных структур; 3) нарастание количества мелких частиц; 4) формирование типичных форм. В клетках куриного эмбриона весь цикл развития продолжается 72 часа.

**Токсигенность** возбудителя доказывается тем, что обработка формалином или эфиром не лишает его антигенных свойств. Вероятно, токсические вещества находятся в термолабильной (белковой) фракции.

**Антигенная структура.** Возбудитель имеет два антигена: термостабильный, выдерживающий нагревание при температуре 135°, состоящий из полисахаридов, являющийся общим для группы орнитоза — пситтакоза — лимфогранулематоза, и термолабильный, разрушающийся при температуре 60° и содержащий белковую субстанцию.

**Резистентность** очень высокая. Возбудитель длительно сохраняется в высушенном состоянии и при низких температурах. Замороженный возбудитель при температуре -70° остается живым в течение 2 лет. Инфицированные ткани при 4° продолжают быть заразными на протяжении нескольких недель. Нагревание при температуре 60—70° убивает его в течение 10—15 минут. Чувствителен к действию обычных дезинфицирующих растворов (хлорамина, фенола, формалина).

**Патогенность для животных.** К возбудителю орнитоза весьма чувствительны попугай, голуби, цыплята и многие другие виды птиц, а также белые мыши, крысы, рисовки, морские свинки, кролики, обезьяны, у которых болезнь сопровождается сепсисом и поражением внутренних органов.

**Патогенез и заболевание у человека.** Возбудитель, проникший в организм человека, поступает в кровь и вызывает явление бактериемии, которая продолжается в течение недели, а иногда и дольше. В тканях и органах возбудитель претерпевает сложные циклы, которые обуславливают нарушение клеточного метаболизма, развитие интоксикации и аллергии. Для орнитоза характерно возникновение пневмонического очага без одышки, кашля и болевых ощущений в грудной клетке. В разгар заболевания при рентгенологическом исследовании выявляется картина краевой лобулярной бронхопневмонии: рассасывание экссудата происходит медленно.

Источником инфекции — птицы (больные или носители): домашние и дикие голуби, утки, куры, индейки и дикие птицы. Взрослые птицы выздоравливают, молодежь в большом проценте случаев погибает. Возбудитель выделяется с экскрементами, от которых заражаются здоровые птицы и люди.

Человек заражается обычно аэрогенным путем при вдыхании инфицированной пыли или пуха, а также при разделке птиц, чистке клеток и уходе за птицей, что сопровождается загрязнением рук и попаданием возбудителя на слизистые оболочки. Не исключена возможность заражения от больных людей воздушно-капельным путем.

Клинические проявления орнитоза сходны с атипичной пневмонией, гриппом, брюшным и сыпным тифами, крупозной и катаральной пневмонией, туляремией и Ку-лихорадкой.

**Иммунитет** после перенесения болезни относительно непродолжителен. Наблюдаются повторные заболевания, особенно среди лабораторных работников. Механизм защиты организма связан с наличием антител.

**Лабораторная диагностика.** Возбудитель обнаруживают в первые дни болезни в мокроте и крови. В крови он сохраняется до 5—7-го дня, в мокроте — до 21-го дня болезни; максимальная длительность выделения возбудителя с мокротой была отмечена в продолжение 8 лет. При исследовании секционного материала возбудитель выделяется из тканей легкого, селезенки, экссудата. Распознавание орнитоза производят микроскопией по Морозову, реакцией свя-



ывания комплемента с парными сывотками (в начале заболевания и в конце). Возбудитель можно выделить из крови и мокроты больных людей внутримозговым заражением белых мышей. Его можно обнаружить в мазках из селезенки, печени и в срезах мозга подопытных животных, зараженных внутривнутренним способом. Выделение возбудителя возможно и при заражении куриных эмбрионов в желточный мешок. Хороший результат дает аллергическая проба с орнитинном.

**Лечение.** Назначают хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин, стрептомицин.

**Профилактика орнитоза** достигается последовательными мероприятиями: ранней диагностикой, изоляцией и госпитализацией больных в инфекционные больницы (в изолированные палаты или боксы). Обслуживающий персонал должен носить маски, а руки регулярно дезинфицировать 0,5% раствором хлорамина; выписку больных следует производить только после полного излечения. В очаге инфекции дезинфицируют помет и личные вещи больного; мочу больных обеззараживают 4% раствором хлорамина, 5% раствором хлорной извести, 0,5% раствором КОН, NaOH, 5% раствором лизола. Больных птиц уничтожают, а места их пребывания дезинфицируют. В связи с высокой поражаемостью голубей орнитозом возникает необходимость значительно усилить санитарно-ветеринарный контроль, ограничения или полного запрещения разведения голубей в городах и вблизи птицеводческих хозяйств.

Разновидностью орнитоза является **пситтакоз** (от греч. psittacos — попугай). Возбудитель *Miyagawanella psittaci* (см. рис. 128, 3) вызывает заразную болезнь у попугаев и человека. Пситтакоз у попугаев характеризуется насморком, энтеритом, изнурительным поносом и обычно заканчивается летальным исходом. Заболевание наблюдается в Южной Америке, Австралии и других странах.

У человека пситтакоз сопровождается развитием бронхита и бронхопневмонии. Болезнь передается воздушно-капельным путем. У некоторых переболевших формируется носительство продолжительностью более 10 лет.

Лабораторная диагностика, лечение и профилактика те же, что и при орнитозе.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ ТРАХОМЫ

Возбудитель *Chlamydia trachomatis* имеет кокковидную форму (см. рис. 128, 6), размеры его 200—500 мкм, иногда 800 мкм, окрашивается по Романовскому — Гимзе в голубой или фиолетовый цвет. В цитоплазме эпителиальных клеток конъюнктивы Л. Гальбершtedтер и С. Провачек в 1907 г. обнаружили включения, величина которых около 10 мкм. Возбудитель проходит через бактериальные фильтры Беркефельда, обладает резко выраженным тропизмом, размножается только в клетках плоского эпителия конъюнктивы и роговой оболочки глаза.

К возбудителю трахомы чувствительны обезьяны, у которых при заражении в конъюнктиву развивается экспериментальная трахома, сходная с заболеванием у человека. Резервуар возбудителя — человек.

Заболевание у людей сопровождается блефаро-кератоконъюнктивитом. У больных развивается хроническое воспаление соединительной оболочки глаз, гиперплазия аденоидной ткани и гипертрофия фолликулов, имеющих вид прозрачных зерен.

В тяжелых случаях в связи с гипертрофией фолликулов конъюнктивы имеет вид лягушечьей икры. В дальнейшем наступает рубцевание фолликулов. Трахома передается при контакте с больными через полотенце, умывание в общем тазу, грязные руки, а также мухами.

Лабораторная диагностика трахомы осуществляется путем обнаружения включений в клетках эпителия конъюнктивы.

Лечение успешно проводят антибиотиками (тетрациклин, эритромицин) и сульфаниламидными препаратами. Высокий лечебный эффект получен от применения 1% хлортетрациклиновой мази.

Профилактика включает своевременное выявление и полноценное лечение больных, диспансерное обслуживание очагов, оздоровление условий труда и быта, поднятие материального и культурного уровня населения. Очень высокая заболеваемость трахомой отме-

чается в Индии и других странах Азии и Африки. Трахомой болеют более 100 млн. человек.

Сходным по морфологическим и тинкториальным свойствам с возбудителем трахомы является *Chlamydia oculogenitalis* (см. рис. 128, 9), который у новорожденных детей вызывает конъюнктивит, протекающий с явлениями инфильтрации конъюнктивы, особенно нижнего века. Продолжительность острой фазы 10—15 дней, но заметная инфильтрация сохраняется в течение 2—3 месяцев и дольше. В отличие от трахомы при конъюнктивите с включениями не наблюдается поражения рого-

вицы или рубцевания конъюнктивы. Источником заражения являются матери, у которых возбудитель сохраняется в мочеполовой системе и передается во время родов новорожденным детям. Взрослые заражаются при купании в небольших прудах и нехлорированных бассейнах. Заболевание у них протекает в виде острого фолликулярного конъюнктивита и продолжается около года.

Лечение проводится сульфаниламидными препаратами и антибиотиками. Введение азотнокислого серебра для профилактики гонорейной бленнорей не предупреждает конъюнктивита с включениями.

### ВИРУСЫ

Данные о размерах, морфологии, строении, природе, культивировании, классификации, патогенезе, иммунитете вирусных заболеваний освещены в разделах общей части медицинской микробиологии.

Удельный вес вирусных инфекций в инфекционной патологии очень велик. Свыше 75% всех инфекционных болез-

ней приходится на вирусные заболевания, более 25% всех желудочно-кишечных инфекций являются вирусной этиологии. Многие вирусы могут длительное время находиться в организме в латентном состоянии, а при нарушении нормальных условий жизни они активизируются, вызывая клинически выраженные формы болезни.

### ВИРУСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ (ДНК)

#### ПОКСВИРУСЫ

К семейству Poxviridae принадлежат возбудители оспы человека, млекопитающих (коровы, овцы, верблюды, лошади, свиньи, кролики) и птиц, пустулезного дерматита овец и коз, папулезного стоматита рогатого скота, миксомы кроликов, контагиозного моллюска человека (свыше 30 видов).

#### Вирус натуральной оспы

В 1892 г. Г. Гуарниери получил на гистологических срезах роговицы кролика, зараженного за 2—3 суток вирусом оспы, внутриклеточные включения величиной от 1—4 до 10 мкм, имеющие шаровидную или серповидную форму (рис. 130).

В 1906 г. Э. Пашен в содержимом оспенных пузырьков обнаружил вирусные корпускулы размером 125—180 мкм. В электронном микроскопе они имеют

форму кубов со сглаженными краями величиной 260—180—150 мкм.

**Морфология.** Вирус (*Poxvirus variolae*) имеет спиральную симметрию, белковую оболочку; диаметр нуклеокапсида 100 Å. Зрелый вирион содержит нуклеонд, два боковых тела, оболочку, состоящую из 3 слоев (рис. 131), а также ворсинки трубкообразной структуры диаметром 70—80 Å.

В 1926 г. М. А. Морозов разработал метод окраски вируса оспы, который применяют теперь во всех странах.

**Культивирование.** Куриные эмбрионы, зараженные патологическим материалом, инкубируют при температуре 35—36° в течение 3—4 суток с ежедневным осмотром и отбором погибших зародышей. В качестве культур тканей используют штаммы HeLa, Her-2, СОЦ, на которых можно получить репродукцию вируса и цитопатическое действие.

**Антигенная структура и классификация.** Вирус натуральной оспы не имеет

разновидностей или вариантов. По морфологическим, культуральным и иммуногенным свойствам он идентичен виру-



Рис. 130. Тельца Гуаринери.



Рис. 131. Вирус натуральной оспы в электронном микроскопе.

су вакцины (см. рис. 128, 7), с которым дает перекрестный иммунитет. На этом принципе построена современная методика вакцинации людей против натуральной оспы вирусом коровьей оспы.

Вирус оспы имеет сходные антигены с антигенами эритроцитов человека группы А, что и обуславливает низкую выработку иммунитета, высокую заболеваемость и смертность среди людей, принадлежащих к этой группе.

**Резистентность.** Возбудитель оспы устойчив к растворам фенола, высушиванию, в высушенных оспенных корочках сохраняется месяцами, легко переносит высокие концентрации (50%) глицерина, низкую температуру. Вирус чувствителен к действию света, высокой температуры, при температуре 100° погибает моментально, при 60° — в течение часа, от марганцовокислого калия — через 70 минут, быстро теряет свою вирулентность при комнатной температуре.

**Патогенность для животных.** Большинство животных (коровы, телки, кролики, морские свинки и птицы) легко заражаются вирусом оспы. Вирус первично локализуется в кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

**Патогенез и заболевание у человека.** Источник болезни — больной человек. Заражение оспой происходит воздушно-капельным путем, а также посредством контакта с заразным материалом. Возбудитель передается при разговоре, кашле, чиханье, через пылевые частицы и предметы (одежда, белье, посуда).

Внедрение вириона в клетку происходит посредством пиноцитоза. Вначале ферменты клеточной стенки разрушают внешние оболочки вириона, продукты распада которых проникают в ядро клетки, индуцируют работу гена (инструкта, ответственного за синтез фермента, с помощью которого происходит разрушение остальных белков нуклеоида

вируса оспы, и освобождение нуклеиновой кислоты, которая в дальнейшем и осуществляет формирование вирионов.

Патогенез натуральной оспы изучен недостаточно. Известно, что во время болезни в крови находится вирус, который обладает резко выраженными дерматропными свойствами. Он также поражает слизистые оболочки и другие ткани и органы. Наряду с вирусемией нередко наблюдается и бактериемия, вызванная стрептококками, стафилококками, пневмококками.

Натуральная оспа протекает с явлениями лихорадки, высыпанием, образованием пустул и рубцов на коже.

После продромального периода и падения температуры тела появляется истинная сыпь на лице, туловище и конечностях, вначале папулезного характера, затем сыпь превращается в везикулезную и пустулезную.

Оспенные везикулы многокамерные, наполнены прозрачным содержимым, придающим им вид жемчужины, с перламутровым блеском и окружены красным узким ободком. Оспенные пустулы имеют кратерообразные вдавления на вершине.

В стадии нагноения происходит повышение температуры тела, общее состояние больного значительно ухудшается, сознание становится затуманенным, появляются сильные боли в ренных, выявляются сильные боли в пустульзате увеличения давления в пустулах. В этот период довольно часто присоединяется вторичная (стафилококковая и стрептококковая) инфекция. У большинства переболевших на месте глубоких пустул образуются рубцы (рябины).

По степени тяжести оспу подразделяют на легкую форму без сыпи и вариолоид (оспа у привитых), оспу средней тяжести (с сыпью) и тяжелую геморрагическую форму. Летальность в зависимости от тяжести болезни колеблется в широких пределах — от 0 до 100%. В среднем она равна 15—20%, при геморрагической форме — 100%. При легких формах и вариолоиде летальность обычно бывает низкой или совсем не отмечается.

**Иммунитет.** Перенесение оспы оставляет прочный иммунитет. Повторные заболевания крайне редки. У переболевших и вакцинированных в крови

можно обнаружить агглютинины, комплексы связывающие, вируснейтрализующие тела, а также преципитины и лизины.

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении телец Пашена в содержимом везикул и пустул больного методом вирусоскопии с обработкой мазков по Морозову (серебрением).

Перспективным и специфическим является люминесцентная вирусоскопия, для которой необходимо наличие препаратов, свободных от липидов, так как некоторые флюорохромы дают свечение с жировыми компонентами нормальной ткани. Тонкие мазки с вирусами высушивают в течение суток при комнатной температуре, промывают дистиллированной водой в течение 10 минут и окрашивают 0,1—0,2% раствором флюоресцирующего красителя в течение 15 секунд.

Тельца Гуаринери выявляют в зараженной культуре ткани, окрашенной гематоксилин-эозином.

Производят выделение вируса на хорионаллантоисную оболочку куриного эмбриона и в культуре тканей, постановку реакции связывания комплемента и реакции торможения геммагглютинации.

Сравнительно высокоспецифичной является реакция микропреципитации в агаре. Она производится на стекле в агаровом геле. В одну из боковых лунок помещают антивакцинную сыворотку, в другую — нормальную кроличью. В верхнюю лунку вводят известный антиген (вирус вакцины или оспенной вакцины), в нижнюю — испытуемый материал (везикулярную или пустулезную жидкость, суспензию корок, соскоб папулы, гомогенаты органов от трупа, кровь). Объем закапываемого в каждую лунку исследуемого материала составляет 0,01 мл. Стекло с введенными ингредиентами помещают во влажную камеру, которую оставляют при комнатной температуре на 4—24 часа. Реакция считается положительной, если полосы преципитации появляются между лунками с исследуемым антигеном и противовакцинной сывороткой (рис. 132) при одновременном появлении такой же полосы преципитации между известными антигеном и сывороткой. Реакция между антигенами

и нормальной сывороткой должна быть отрицательной.

Для дифференциации оспы натуральной и оспы ветряной учитывают следующие признаки: при натуральной оспе везикулы многокамерные, при ветряной — однокамерные; сыпь при натуральной оспе появляется постепенно — вначале на лице, потом на туловище и конечностях, при ветряной оспе сыпь выступает почти одновременно на лице, волосистой части головы, туловище и конечностях; при натуральной оспе сме-

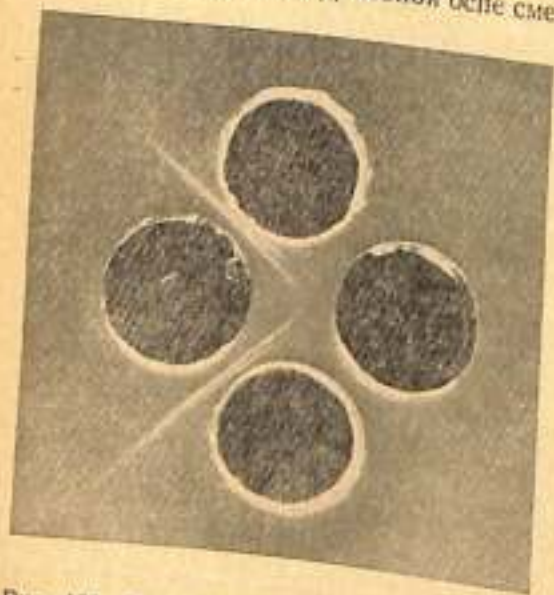


Рис. 132. Реакция микропреципитации вируса оспы с преципитирующей сывороткой.

на элементов сыпи происходит последовательно (папулы, везикулы, пустулы, подсыхание), при ветряной оспе отмечают полиморфизм элементов сыпи, и высыхание происходит неодновременно; реакция связывания комплемента, нарастания титра антител и торможения гемагглютинации характеризуются выраженной специфичностью.

Большую трудность представляет дифференциальная диагностика вариолоида от целого ряда других заболеваний. При вариолоиде сыпь не имеет последовательности в появлении элементов; лихорадка продолжается около 3 суток (без второй волны); общие проявления болезни не типичны; высыпания могут быть с 3-го дня болезни, при этом наблюдается различное количество элементов: первоначально мелкие пятна превращаются в папулы и пузырьки;

окружающий везикулы венчик красноты может быть очень узким; полиморфизм высыпаний довольно часто является таким же, как при ветряной оспе; подсыхание пустул происходит на 7-8-е сутки; сливания пузырьков не бывает.

В связи с трудностями клинической диагностики вариолоида обязательно следует производить лабораторные исследования.

**Лечение.** Кроме симптоматических и патогенетических средств, для лечения больных применяют специфический гамма-глобулин, получаемый путем иммунизации овец вирусом вакцины.

С положительным результатом было применено в Индии одно из производных метил-барборана — изатин-β-тиосинкарбазон; этот препарат значительно снижал заболеваемость и летальность среди лиц, контактировавших с больными. При развитии вторичной инфекции назначают антибиотики (пенициллин, хлоромидетин, стрептомицин); положительный результат отмечают от применения окситетрациклина.

**Профилактика.** К общим мероприятиям относятся своевременная диагностика, госпитализация больных оспой и дезинфекция в очаге.

Если прививание за много лет до нашей эры было известно на Востоке. С незапамятных времен делали прививки в Индии, Иране и Грузии путем вариоляции (прививка заразным материалом от больных оспой), которая в XVIII веке была введена и в странах Европы. Однако вариоляция нередко сопровождалась заражением другими болезнями, и результат осповивания мало чем отличался от самой болезни — натуральной оспы.

Переворот в деле успешной борьбы с оспой был связан с открытием Э. Дженнера, который заметил, что у крестьян английской деревни, довших коров, больных коровьей оспой, образуются на руках оспенные пузырьки, которые через несколько дней нагнаиваются, подсыхают и рубятся. Лица, перенесшие коровью оспу, не заболевали натуральной оспой или переносили ее в легкой форме. Э. Дженнер изучал этот вопрос в течение 25 лет. Он накопил большой материал, провел многочисленные наблюдения, а 14 мая 1796 г. состоялся публичный опыт Э. Дженнера: вазелиновое содержимое пустулы на руке крестьянина Сары Нельсон, пораженной коровьей оспой, и привал на руку восьмилетнему мальчику Джеймсу Фипсу. Через 11 месяцев он привитому мальчику содержимое пустулы больного натуральной оспой. Мальчик не заболел. Через несколько месяцев мальчик был заражен вторично и через 5 лет снова был введен заразный материал от больного оспой. Мальчик также оказался невосприимчивым.

В 1801 г. доктор Е. О. Мухия первым в России произвел прививку по Дженнеру ребенку из детского приюта — Антону Петрову. В честь этой первой в стране прививки ребенка назвали Антоном Вакциновым.

После сделанного Э. Дженнером открытия длительное время прививочным материалом служило содержимое пузырьков привитых детей и прививки производились «гуманизированной лимфой». Однако подобная вакцинация была небезопасной, так как сопровождалась иногда заражением сифилисом, рожей и другими заболеваниями. Необходимость изыскания иного метода получения вакцины привела к тому, что в 1842 г. А. Негри усовершенствовал метод Дженнера. Он предложил использовать вакцину, полученную от телят. В 1866 г. О. Мюллер применил глицерин для консервирования вируса вакцины против оспы.

**Прививки.** Оспенная вакцина представляет собой естественный вирус оспы коров (см. рис. 128, 7), обладающий антигенными свойствами, общими с вирусом натуральной оспы, и способный вызывать у человека прочный иммунитет без выраженного общего заболевания.

Противооспенную вакцину изготавливают путем искусственного накожного заражения телят. Вирус вакцины для усиления иммуногенности предварительно проводят через организм кролика, в результате чего получается лапка, в результате чего получается лапка (от лат. *Lapinus* — кролик). Ее используют для заражения телят. Перед заражением кожу телят предварительно тщательно выбривают, обрабатывают с целью освобождения от посторонней микрофлоры, делают крестообразные надрезы специальным скарификатором и втирают вирус лапки. На 5-6-й день на поверхности кожи образуются везикулы, содержащие вирус, собирают специальной ложечкой в стеклянную банку с глицерином, выдерживают в течение нескольких дней при комнатной температуре, а затем помещают в ледник при температуре 2-5° на 2-3 недели для обезвреживания посторонней микрофлоры. Соскоб тщательно измельчают, определяют пригодность и выпускают для использования. В настоящее время вырабатывают только сухую оспенную вакцину, которая сохраняется в течение года. Вакцину применяют накожно.

За последние годы стали изготавливать ововакцину, которую получают из зараженных вирусом куриных эмбрионов.

Она более рентабельна и по своему качеству не уступает вакцине, приготовленной из детрита от телят.

10 апреля 1919 г. В. И. Лениным был подписан декрет СНК РСФСР об обязательном осповивании в Советской России.

Вакцинацию населения в СССР производят с 10-12 месяцев жизни ребенка, ревакцинации — в возрасте 8 и 15 лет, затем через каждые 5-7 лет до 50 лет включительно.

Лицам, находившимся в контакте с больным оспой, вводят противооспенный иммунный гамма-глобулин. Его назначают для лечения и предупреждения поствакцинальных осложнений.

В дореволюционный период в России ежегодно заболевало более 100 000 человек и около 20 000 умирали.

В СССР с 1928 г. оспа стала спорадической, в 1936 г. эта болезнь ликвидирована, в то время как в развивающихся и особенно в колониальных странах Африки и Азии она широко распространена. По данным Всемирной организации здравоохранения, за 11 лет (1951-1961) было зарегистрировано 2 217 647 больных оспой, с 1961 по 1965 г. — 377 470.

За последние 5 лет в результате широкого проведения иммунизации заболеваемость оспой резко снижается и имеются предпосылки к ее ликвидации во всем мире в 1975 г.

### Вирусы герпеса

Вирусы герпеса относятся к семейству Herpesviridae. Они являются возбудителями герпеса человека, ветряной оспы и опоясывающего лишая, а также ряда заболеваний животных и птиц; кроме того, вызывают цитомегалию человека, обезьян, морских свинок, мышей и других грызунов (около 20 видов).

Вирионы состоят из центрального нуклеоида, окруженного белковой оболочкой. Число капсомеров 162, они призматической формы. Вирусы размером 120-200 мкм. Чувствительны к эфиру, размножаются в ядрах клеток животных и птиц, в которых они паразитируют.

### Вирус герпеса человека

Возбудитель — Herpesvirus hominis — был открыт А. Левинштейном (1919)

и У. Гриотером (1919—1920). Его величина 130—233 мкм. Имеет кокковидную форму, выявляется вирусоскопией по Морозову, образует зернистые включения в ядрах эпителиальных клеток.

Вирус герпеса человека культивируется в хорионаллантоисной оболочке куриного зародыша, в которой он вызывает образование воспалительно-некротических очагов. Хорошо развивается в человеческой эмбриональной легочной, почечной тканях и в культуре клеток HeLa, Детройт-6 и др.

Вирус герпеса содержит 2 антигена: У-антиген, прочно связанный с вирусными частицами, и растворимый S-антиген.

Резистентность вируса невысокая. Он погибает при температуре 52° и от высушивания при температуре 90° в течение 30 минут, чувствителен к действию 0,5% раствора формалина, 1% раствора фенола, к марганцовокислому калию, эфиру, хлороформу, алкоголю и другим дезинфицирующим веществам. Длительно сохраняется в 50% растворе глицерина.

В естественных условиях вирус не вызывает заболеваний у животных. При заражении в роговицу глаза кроликов, морских свинок, обезьян, кошек, мышей, крыс у них развивается кератит; при введении вируса в мозговую ткань возникает энцефалит. У экспериментальных животных можно воспроизвести также поражение кожи. В ядрах эпителиальных и нервных клеток образуются ацидофильные ядерные включения.

У человека герпес сопровождается дегенерацией эпителия с очаговыми изменениями шиповидного слоя кожи. Клетки увеличиваются в размере и разъединяются. В результате amitotического деления образуются многоядерные гигантские клетки. Серозный экссудат, поступающий в эпидермис, разъединяет измененные клетки и образует полость пузырька, заполненного экссудатом с эпителиальными клетками. В ядрах дегенерированных клеток обнаруживают ацидофильные включения.

Различают первичный герпес и рецидивирующий. Первичный герпес возникает в результате контактного заражения или заражения воздушно-капельным путем. Протекает чаще в виде герпетической лихорадки и, реже, в ви-

де простого герпеса. Герпетическая лихорадка сопровождается повышением температуры тела до 39—40°, сильной головной болью, менингеальными явлениями, рвотой, гиперемией конъюнктив и воспалением лимфатических узлов. На следующий день на губах обычно появляются высыпания с образованием пузырьков, температура тела снижается, и в дальнейшем болезнь протекает как простой герпес.

Простой герпес чаще развивается остро, начинается с внезапного зуда, чувства жжения, затем появляется гиперемия, отек и образование герпетических пузырьков, которые располагаются на границе кожи и слизистых оболочек — на губах, в носу, под языком, на внутренней поверхности губ, щек, на половых органах. Пораженные участки кожи подсыхают и не оставляют никаких следов.

Рецидивирующий герпес нередко сопутствует некоторым заболеваниям (малярия, грипп, острые катары, крупозная пневмония, менингит, травмы, интоксикации, охлаждение, психические расстройства). Иногда герпес дает рецидивы при менструациях, погрешностях в диете и при других нарушениях нормального состояния организма.

Постинфекционный иммунитет не вырабатывается, следствием чего и являются частые рецидивы и длительное носительство вируса.

Диагностику болезни проводят по клиническим признакам. Обнаружение вируса не может служить критерием для распознавания болезни, так как вирусноносительство широко распространено среди взрослых (70—90%).

Вирус выделяют заражением хорионаллантоисной оболочки куриного зародыша, в котором образуются воспалительно-некротические очаги. При введении содержимого пузырьков в роговицу кролика, морской свинки, мышей, крыс легко воспроизводится кератит, а при заражении в мозг — энцефалит.

Лечение — симптоматическое. В тяжелых случаях назначают витаминные группы В, для предупреждения вторичной инфекции — антибиотики. Применяют пудру, цинковую мазь, спиртовой раствор бриллиантового зеленого. Для лечения рецидивирующих форм герпеса рекомендуют аутогемотерапию, при ре-

цидивах на одном и том же участке — рентгенотерапию.

Профилактика не разработана. При вспышках в детских учреждениях производят изоляцию больных, устанавливают карантин в детских учреждениях или родильных домах.

#### Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая

Возбудитель болезни был открыт Арагао в 1911 г. и Э. Пашеном в 1917 г.

**Морфология.** Вирус был выделен Э. Гудпассуром и К. Андерсеном в 1944 г. Вирион состоит из ДНК, белковой оболочки, содержащей 162 капсомера, и наружной мембраны с реснитчатым выпячиванием. Диаметр вириона 200 мкм.

**Культивирование.** Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая хорошо развивается в культурах ткани человеческой кожи, пересаженной на хорионаллантоисную оболочку куриного эмбриона. При исследовании в эпителиальных клетках кожи обнаруживают внутриядерные включения. Вирус можно также успешно культивировать в клетках тканей почек и амниона человека. В культурах эмбриональной ткани человека отмечают цитопатические изменения.

**Антигенная структура и классификация.** Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая вызывает положительную реакцию связывания комплемента с сывороткой больных этой инфекцией. Известны случаи, когда дети заболевали ветряной оспой в результате заражения от взрослых, больных опоясывающим лишаем. Перекрестный иммунитет между ветряной оспой и опоясывающим лишаем не всегда имеет место. Иногда лица, перенесшие ветряную оспу, заболевают опоясывающим лишаем. Некоторые авторы рассматривают опоясывающий лишай как ветряную оспу в более позднем возрасте.

**Резистентность.** Вирус в течение месяца сохраняет жизнеспособность в глицерине; во внешней среде неустойчив и быстро погибает. Поэтому дезинфекцию при этом заболевании не производят.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях восприимчивыми являются только люди. Животные не бо-

леют. Лабораторные животные невосприимчивы.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источником болезни является больной человек. Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Больной становится заразительным с последних дней инкубации и до отпадения корок. Вследствие высокой чувствительности вируса к действию факторов внешней среды заражение происходит в закрытых помещениях (квартира, детские и лечебные учреждения).

При ветряной оспе поражаются кожные покровы, паренхиматозные органы, головной мозг. Эпителиальные клетки подвергаются дистрофии с последующей гибелью их. В пораженных клетках можно обнаружить внутриядерные эозинофильные включения. Некроз эпителиальных клеток и накопление межтканевой жидкости обуславливают образование пузырьков. При ветряной оспе эпителиальная сыпь полиморфная. На слизистых оболочках возникают эрозии и язвочки.

В патогенезе опоясывающего лишая большое значение имеют поражения клеток шиповидного слоя и воспалительная инфильтрация дермы, образование внутри ядер и цитоплазмы пораженных клеток включений, воспалительная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками нервной ткани, кровоизлияния в нервные узлы с последующей дегенерацией ганглиозных клеток нервных волокон; дегенеративные изменения периферических нервов носят вторичный характер и зависят от поражения узлов и задних корешков спинного мозга.

После инкубационного периода продолжительностью 2—3 недели у больных повышается температура тела, развиваются озноб, общая вялость, потеря аппетита, иногда рвота и понос. За 1—2 дня до истинного высыпания довольно часто появляется скарлатиноподобная или кореподобная сыпь, которая исчезает через несколько часов или 1—2 дня. Для ветряной оспы характерно появление во рту и зеве пузырьков, но появление язвочек. Истинное высыпание состоит из язвочек. Истинное высыпание сопровождается повышением температуры, зудом и происходит в несколько приемов; развитие элементов сыпи неравномерное. К 5-му дню болезни высыпание прекращается. У взрослых вет-

ряная оспа протекает тяжелее. Неосложненные случаи ветряной оспы обычно заканчиваются выздоровлением, иногда смертельный исход наступает от вторичной инфекции.

Заболевание характеризуется высыпанием пузырьков на ограниченной поверхности кожи, чаще по ходу межреберных нервов, которое сопровождается зудом и невралгическими болями, иногда повышенным температурой. Пузырьки наполнены прозрачной жидкостью. Высыпания полиморфные. В ряде случаев сыпь сливается и напоминает сплошную ленту (отсюда и название — опоясывающий лишай).

Опоясывающий лишай наблюдается у людей любого возраста, однако дети до 10 лет болеют редко.

**Иммунитет.** После перенесения болезни невосприимчивость развивается довольно быстро и сохраняется в течение всей жизни. Повторные заболевания крайне редки. В крови реконвалесцентов можно обнаружить комплементсвязывающие антитела и агглютинины против вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая.

**Лабораторная диагностика.** Распознавание ветряной оспы и опоясывающего лишая обычно производят на основании клинической картины и эпидемиологических данных. Из лабораторных методов используют вирусоскопию мазков из везикул и обнаружение внутриядерных включений при исследовании гистологических препаратов. Идентификацию выделенного вируса осуществляют путем постановки реакции связывания комплемента и реакции нейтрализации в тканевых культурах. При дифференциации от натуральной оспы учитывают величину вируса и форму, патогенность для кроликов. Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая не вызывает поражения роговицы глаза кролика.

**Лечение и профилактика.** Специфического лечения нет. Участки с сылью смазывают 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого или 10% раствором марганцовокислого калия. Госпитализации не проводят. Больных оставляют на дому до спадения корок. Контактировавшим детям в лечебных учреждениях вводят гамма-глобулин или сыворотку взрослых, в контактировавших, но не болевших ветряной оспой

детей в течение 3 недель не допускают в детские учреждения.

Для устранения болей при опоясывающем лишае назначают пирамидофеналгин, антипирин, пантопон, аспирин, новокаиновую блокаду или инфильтрацию новокаином. В отдельных случаях применяют преднизолон. В целях предотвращения вторичной инфекции рекомендуют антибиотики тетрациклинового ряда, пенициллин.

## АДЕНОВИРУСЫ

Группа вирусов, находящихся в латентном состоянии у большинства людей, была открыта в 1953 г. У. Рубинсоном и его сотрудниками.

В семейство Adenoviridae входят возбудители фарингитов, конъюнктивитов, атипичной пневмонии человека, обезьян, рогатого скота, собак, мышей и птиц (около 50 видов). Название «аденовирусы» дано в связи с тем, что они впервые были выделены из аденоидов и миндалин и вызывали дегенерацию их (АД — adenoid-degeneration).

**Морфология.** Нуклеокапсиды аденовирусов имеют кубический тип симметрии, представляют собой двадцатигранички (икосаэдры) диаметром 600—850 А, на каждом ребре по 6 капсомеров в виде полых призм величиной 60—70 А. Они не имеют наружной оболочки. Размеры аденовирусов при электронномикроскопическом исследовании 70—90 мкм.

**Культивирование.** Аденовирусы развиваются в клетках тканей человека, обезьян и других животных. Наиболее чувствительными являются клетки HeLa, KB, Her-2 и др., на которых сравнительно отчетливо выявляется цитопатическое действие. Питательные среды для культур тканей не должны содержать сыворотки людей или животных, так как в них сравнительно часто находятся аденовирусные антитела. Зараженные культуры тканей инкубируют при температуре 37° в течение 14 суток. Аденовирусы не патогенны для лабораторных животных и не развиваются на оболочках куриных эмбрионов. Процесс дегенерации клеток имеет две фазы: в первой фазе происходит изменение клеток под влиянием токсикоподобных факторов (начальная фаза дегенерации), во второй фазе наблю-

дается репродукция вирусов внутри ядра и цитоплазмы (конечная фаза дегенерации). В ядре образуются включения, состоящие из вирионов, составляющие агрегаты кристаллоподобного строения. При размножении аденовирусов в культуре ткани накапливается избыточное количество молочной кислоты.

**Антигенная структура.** У аденовирусов выявлены два антигена: групповой, обнаруживаемый реакцией связывания комплемента, и типоспецифический, определяемый реакцией нейтрализации. Известно 30 типов, из них 18 выделено от людей и 5 типов от обезьян.

**Резистентность.** Аденовирусы легко переносят трехкратное замораживание и оттаивание, устойчивы к лиофильному методу высушивания, не чувствительны к эфиру; погибают в течение 30 минут при нагревании до температуры 56°.

**Патогенность для животных.** В обычных условиях заражения животные к аденовирусам проявляют устойчивость и почти никогда не заболевают. При заражении поросят, рожденных и выращенных в безмикробной среде, аденовирусами 1, 2, 5, 6-го серотипа, адаптированных к культуре тканей свиной почки, у животных на 4-е сутки после заражения развивается бронхопневмония. Аденовирусы 12-го и 18-го серотипов при заражении новорожденных хомьяков вызывают развитие злокачественных опухолей.

**Патогенез и заболевания у человека.** Аденовирусы вызывают катар дыхательных путей, вирусную пневмонию, контагиозный ринит, конъюнктивальную лихорадку, эпидемический кератоконъюнктивит, острый фолликулярный конъюнктивит, гастроэнтероколиты. Наиболее часто вызывают заболевания органов дыхания 3, 4, 7-й серотип. Тип 8 является главным возбудителем эпидемического кератоконъюнктивита. Определенный интерес представляют пленчатые конъюнктивиты, которые вызываются 2-м и 3-м серотипами аденовирусов и характеризуются длительной лихорадкой, выраженной катаральной лихорадкой, явлениями со стороны дыхательных путей и образованием пленок на конъюнктиве глаз. Они нередко по ошибке принимаются за дифтерию глаза. Отмечено, что нет строгой зависимости между типом и кли-

нической картиной болезни. Один и тот же тип аденовируса может вызывать самые разнообразные формы заболевания. Установлено также, что разные серотипы обладают способностью обуславливать одно и то же заболевание.

**Иммунитет** связан с наличием антител, которые вырабатываются под влиянием острой и латентной инфекции. У большинства новорожденных имеется пассивный иммунитет, который к 6 месяцам жизни утрачивается. Наибольшая восприимчивость отмечается в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. У детей старше 5 лет имеются антитела и поэтому они редко заболевают аденовирусными инфекциями. Сравнительно редко встречающаяся заболеваемость аденовирусами объясняется постинфекционным иммунитетом, который приобретается в результате перенесения острой и бессимптомной формы болезни. Иммунитет имеет типоспецифический характер.

**Лабораторная диагностика.** Распознавание аденовирусных инфекций по клиническим признакам чрезвычайно затруднено. Аденовирусные заболевания имеют очень много общего с рядом болезней вирусной и бактериальной природы. Дифференциацию аденовирусов, выделенных от больных и носителей, от вирусов гриппа, герпеса, полиомиелита производят лабораторным путем. Аденовирусы вызывают дегенерацию клеточной культуры тканей HeLa и замедленную дегенерацию фибробластов эмбриональной ткани человека (рис. 133) с образованием внутриядерных включений. Полученный вирус идентифицируют серологическими реакциями. Для выделения группового антигена ставят реакцию связывания комплемента, а для установления серотипа — реакцию нейтрализации. Чтобы исключить латентную форму инфекции, исследуют парные сыворотки с целью определения увеличения титра антител. Если титр антител в начале заболевания в 4 раза ниже титра в разгар заболевания, то это подтверждает наличие аденовирусной инфекции.

**Лечение.** Сульфаниламиды и антибиотики не дают эффекта, но они применяются для предотвращения или терапии вторичной инфекции, вызванной патогенными и условно патогенными бактериями. При явлениях токсикоза вливают глюкозу, плазму; рекомендо-

дуются также гормональная терапия, оксигенотерапия, гемотрансфузия, применение аскорбиновой кислоты.

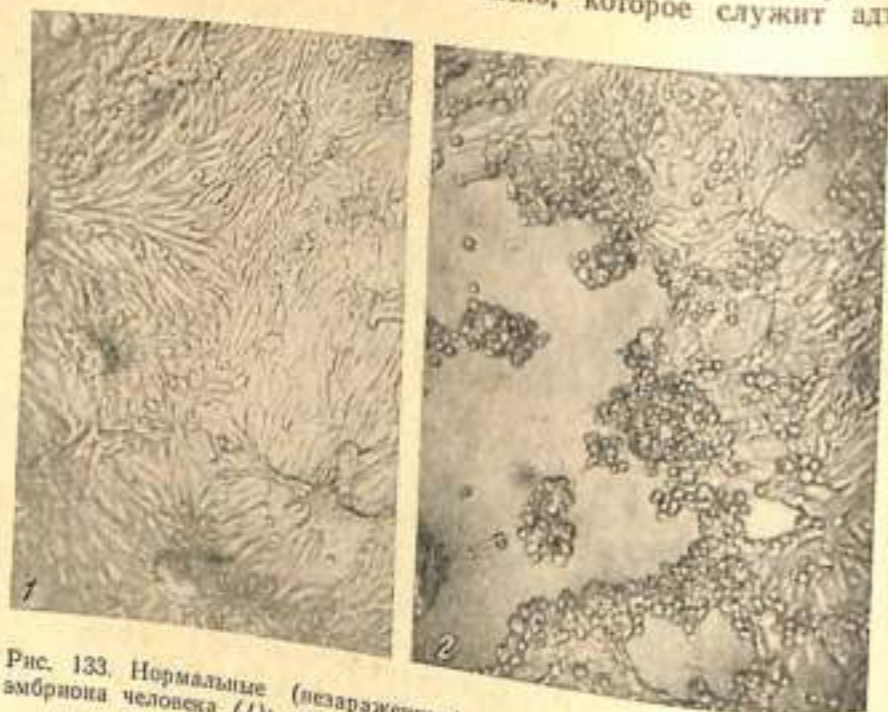


Рис. 133. Нормальные (незараженные) клетки культуры ткани почек эмбриона человека (1); цитопатическое действие аденовирусов на клетки культуры тканей почек эмбриона человека (2).

**Профилактика.** Общие противоэпидемические мероприятия малоэффективны. В настоящее время имеются наблюдения благоприятного влияния имму-

низации. В США применяют ферментизированную вакцину, содержащую масло, которое служит адьювантом.

Вакцины готовят из нескольких типов аденовирусов. Вводят их подкожно или внутримышечно.

## ВИРУСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РИБОНУКЛЕИНОВУЮ КИСЛОТУ (РНК)

### МИКСОВИРУСЫ

Это большая группа вирусов (около 20 видов), обладающих тропизмом к мукотропам (отсюда название от греч. *mukos* — слизь), объединенных в семейство *Mucoviridae*.

У человека они вызывают грипп, парогриппозные заболевания, паротит, корь, краснуху, бешенство и др.; у животных — грипп свиней, лошадей, птиц, чуму рогатого скота, собак, везикулярный стоматит, лейкозы птиц и млекопитающих.

Форма их сферическая, размеры 80—120 мкм. Нуклеокапсид имеет спиральную симметрию. Вирионы состоят из нуклеоида в виде нуклеопротеидной спирали и липидо-углеводо-протеидной наружной оболочки, содержат фермент, разрушающий мукотропные рецеп-

торы клеток восприимчивых животных и человека, чувствительны к эфиру и дезоксихолату натрия.

### Вирус гриппа

Вирусная этиология гриппа была установлена в 1933 г. У. Смитом, К. Эндриком и П. Лэддлоу, которые доказали, что фильтраты из смыва носоглотки больных гриппом в ранней стадии заболевания являются заразными.

В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджилл открыли вирус гриппа В и в 1947 г. Р. Тейлер — вирус гриппа С.

**Морфология.** Вирион имеет спиральную симметрию, в центре его находится рибонуклеопротеин, окруженный оболочкой (мембраноподобным слоем) (см. рис. 19). Диаметр нуклеокапсидов 90 А. Размеры вирусов типов А и С 80—120 мкм, типа В — 90—110 мкм.

Вирус гриппа *Mucovirus influenzae* содержит фермент, разрушающий рецепторный аппарат слизистой оболочки дыхательных путей.

**Культивирование.** Вирус гриппа развивается на хорионаллантоисной оболочке куриного зародыша, в культурах тканей СОЦ, почечной ткани обезьян, эмбриона человека и др. При культивировании в куриных зародышах вирус гриппа принимает нитевидную форму.

**Антигенная структура и классификация.** Вирус гриппа имеет три типа — А, В, С, причем тип А имеет подтипы А1 и А2. Они отличаются составом антигенов и их легко можно дифференцировать в опыте с сыворотками, полученными у переболевших людей или животных. Сыворотка человека, переболевшего гриппом А, активно обезвреживает, нейтрализует тип А, не действуя на тип В.

Вирус гриппа имеет два антигена: общий антиген, связанный с нуклеопротеидом вируса, и гемагглютинин, содержащийся в белковой оболочке вируса и обладающий свойствами фермента, благодаря наличию муциназы. Общий антиген обнаруживают у всех типов и подтипов; гемагглютинин характеризуется специфичностью для каждого типа и подтипа. Общий антиген лучше выявляется реакцией связывания комплекта, гемагглютинин — реакцией торможения гемагглютинации.

Для вируса гриппа весьма характерна широкая изменчивость в процессе эпидемических вспышек. Исследования по этому вопросу показали, что штаммы, выделенные в начале вспышки, отличаются от штаммов, выделенных в конце ее.

Химические изменения в составе тела вируса касаются антигена гемагглютинина и не распространяются на так называемый общий антиген. Так как иммунитет при гриппе не только видоспецифичный, но и типоспецифичный, то это свойство вируса гриппа учитывают при проведении специфической терапии, профилактики и в лабораторной диагностике.

У вируса гриппа имеются общие антигены с изоантигенами эритроцитов человека, что и является причиной неспособности таких людей вырабатывать иммунитет против гриппа.

**Резистентность.** В высушенном состоя-

нии и при низких температурах вирус сохраняется довольно долго. Устойчив к действию глицерина, в котором не теряет своей активности в продолжение 3 месяцев. Вирус гриппа при нагревании до температуры 65° погибает в течение 5—10 минут. Очень чувствителен к высушиванию, быстро разрушается в кислой, а также щелочной среде, легко обезвреживается всеми дезинфицирующими веществами: хлорной известью, хлорамином, формалином и др. Губительное действие оказывают на вирус гриппа ультрафиолетовые лучи и ультразвук.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях гриппом, вызываемым отдельными видами вируса, болеют свиньи, лошади, некоторые птицы. В период эпидемических вспышек вирусы гриппа А и В легко адаптируются ко многим видам домашних животных, но эпидемиологической роли для человека не играют. Из экспериментальных животных наиболее восприимчивыми оказались африканские хорьки; после заражения у них через 2 дня повышается температура, развиваются катары верхних дыхательных путей, отмечается выделение из носа секрета гнойного характера, чиханье. К вирусу гриппа восприимчивы мыши и поросята.

**Патогенез и заболевание у человека.** Грипп передается воздушно-капельным путем. Источником болезни — больной гриппом человек, который может заражать здоровых через чиханье, кашель и разговор.

Гриппу свойственна высокая контагиозность. Он вызывает через определенные интервалы времени эпидемии и пандемии (см. стр. 122). Проникнув в организм восприимчивого человека через носоглотку, вирус гриппа внедряется в клетки поверхностного эпителиального слоя слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Вирус гриппа строго пневмотропен, размножается только в клетках эпителия дыхательного тракта. По мере размножения вируса и развития заболевания процесс постепенно захватывает трахею, бронхи, бронхиолы вплоть до клеток эпителия альвеол. Поврежденный мерцательный эпителий лишается своей защитной функции вследствие слущивания ресничек и представляет благоприятную среду для проникнове-

ния вторичной бактериальной флоры (стрептококки, пневмококки, бактерии инфлюэнцы и др.), вызывающей осложнения (бронхит, пневмония, плеврит, энцефалит, гриппозный менингит, воспаление среднего уха). Кроме того, грипп активирует хронические заболевания (туберкулез) и значительно снижает иммунитет по отношению к ряду инфекций.

Иммунитет связан с наличием антирибонуклеиновых ингибиторов, вируслицидных и вируснейтрализующих антител, а также с состоянием носоглотки температурной реакции макроорганизма. Наиболее активны лабильные антитела, которые сравнительно быстро образуются в высоких титрах у больных гриппом. Определенную роль в противогриппозном иммунитете играет интерферон, обладающий способностью задерживать размножение вируса гриппа. Он содержится и в здоровом организме, но в очень малом количестве. Под влиянием вируса гриппа количество интерферона резко увеличивается. Воспроизведение искусственного иммунитета живой вакциной вызывает не только накопление антител, но и блокаду чувствительных клеток, интерференцию с естественным вирусом гриппа.

**Лабораторная диагностика.** Среди методов лабораторной диагностики эпидемического гриппа наиболее проста и доступна реакция гемагглютинации, основанная на способности эритроцитов (морской свинки, курицы, собаки, человека с 0 группой крови) адсорбировать на своей поверхности вирус гриппа и вследствие этого агглютинироваться. Механизм реакции заключается в том, что вирус гриппа содержит ферментоподобное типоспецифическое вещество — гемагглютинин, обладающий способностью вступать в соединение с рецепторами эритроцитов. Когда процесс взаимодействия гемагглютинина с эритроцитами заканчивается, гемагглютинин освобождается и опять вступает в реакцию с новыми порциями эритроцитов.

Реакцию гемагглютинации применяют в различных модификациях на стекле, в пробирках или на стеклянной пластинке с углублениями. Материалом для исследования служит полоскательный смыв из зева больного, полученный на 1—3-й день болезни. Смыв осветляют

центрифугированием или фильтрованием через вату.

Для определения типов вируса применяют реакцию торможения гемагглютинации под влиянием типовых вируснейтрализующих сывороток. Нейтрализованный сывороткой вирус теряет способность агглютинировать эритроциты.

В связи с тем что реакция гемагглютинации с полоскательными смывами не обладает строго выраженной специфичностью, обнаружение вируса гриппа в специальных лабораториях производят заражением носоглоточными смывами, взятыми от больных людей, 11—12-дневных куриных эмбрионов. После 3 суток культивирования вирус гриппа обнаруживают с помощью реакции гемагглютинации или связывания комплемента с аллантоисной или амниотической жидкостью. Для выделения и адаптации вируса к развивающемуся эмбриону проводят несколько пассажей.

Вирус гриппа хорошо размножается на однослойных трипсицинизированных тканях из почек, сердца обезьян и др. Кроме этих сравнительно ранних методов диагностики, используют ретроспективные серологические реакции (связывания комплемента, торможения гемагглютинации и нейтрализации). Для постановки этих реакций кровь берут в первые дни болезни и в период выздоровления. Парные сыворотки исследуют для определения нарастания титра антител, который обычно у переболевших увеличивается не менее чем в 4 раза.

Наиболее эффективной является экспресс-диагностика, позволяющая обнаруживать возбудитель в течение нескольких часов. Она основана на применении люминесцирующих антител.

При прямом методе на мазки, приготовленные из клеток эпителия нижнего носового хода, наносят каплю разведенной флюоресцирующей сыворотки. Препараты помещают во влажную камеру (чашки Петри), проложенной влажной фильтровальной бумагой, и ставят на 30 минут в термостат при температуре 37°, затем мазки троекратно промывают каждый раз свежим забуферным изотоническим раствором, высушивают, покрывают покровным стеклом и микроскопируют с иммерси-

онной системой и использованием светофильтров возбуждения для получения яркости и контрастности изображения.

Для непрямого флюоресцентного исследования на фиксированный препарат наносят нативную специфическую сыворотку. После обработки на него помещают флюоресцирующую антиглобулиновую сыворотку и затем, как и при прямом методе, исследуют в люминесцентном микроскопе; обнаружение в мазках специфического зеленоато-желтого свечения в клетках цилиндрического эпителия подтверждает наличие антигена вируса гриппа.

**Лечение.** Для терапии и профилактики применяются сухие или жидкие сыворотки, которые вводят в носовые ходы больного 2—3 раза в день.

Сыворотки готовят путем гипериммунизации лошадей штаммами наиболее распространенных типов вирусов, а также из крови людей, перенесших грипп.

В сухих противогриппозных (лошадиных) сыворотках содержатся сульфаниламидные препараты (норсульфазол и др.), которые предупреждают различные осложнения, вызванные бактериальной микрофлорой.

Предупреждение осложнений достигается применением антибиотиков (пенициллин, хлортетрациклин и др.) в сочетании с сульфаниламидными препаратами. Весьма перспективным в лечении больных гриппом являются интерферон, рибонуклеаза; назначают гамма-глобулин крови доноров, иммунизированных против гриппа, синтетические препараты амантадин, римантадин.

**Профилактику** гриппа осуществляют путем изоляции больных, систематического проветривания помещений и уборки их влажным способом (раствор хлорзмина), закаливании организма.

Для иммунизации людей против гриппа используют инактивированную и живую вакцины. Живую вакцину готовят из разных штаммов определенных типов вируса гриппа. В СССР применяют живую вакцину, дающую лучший иммунизаторный эффект. Вирусы культивируют в куриных эмбрионах, полученные культуры обрабатывают, проверяют на стерильность, безвредность и иммуногенность. Вакцину выпускают в жидком и сухом виде. Применяют ее

путем закапывания в носовые ходы или распыления в верхние дыхательные пути пульверизатором.

Специальные институты выпускают сухие противогриппозные вакцины (моновакцина, состоящая из одного типа вируса, и поливакцина, включающая 2 или 3 типа вируса). Однако трудности изготовления противогриппозной вакцины не преодолены в связи с весьма быстрой изменчивостью антигенной структуры вируса гриппа.

### Парагриппозные вирусы

Возбудители парагриппозных заболеваний (*Paramyxovirus influenzae*) принадлежат к семейству *Paramyxoviridae* и вызывают поражение респираторного тракта. Парагриппозный вирус был выделен в США Р. Чаном в 1956 г.

**Морфология.** Величина вирусов 150—250 мкм. Внутри вирионов имеется двойная нуклеопротенная спираль диаметром 18 мкм, она в 2 раза больше, чем у вируса гриппа. Диаметр нуклеокапсида 180 А. В электронном микроскопе парагриппозные вирусы выглядят в виде структур округлой формы.

**Культивирование.** Парагриппозные вирусы не репродуцируются в куриных эмбрионах, они хорошо развиваются на тканевых культурах почечного эпителия обезьян и эмбриона человека, а также на фибробластах человеческого эмбриона. Некоторые типы могут быть адаптированы к перевиваемым культурам тканей Her-2, COII, HeLa и др.

**Антигенная структура.** Парагриппозные вирусы подразделяются на 4 типа: тип 1 (Сендай вирус) вызывает у детей круп, фарингиты, бронхолиты или пневмонии; тип 2 обуславливает ларинго-трахеобронхиты или катаральные заболевания верхних дыхательных путей; типы 3 и 4 выделены у детей, страдающих крупом, поражениями легких. Вирусы агглютинируют эритроциты морской свинки, курицы, человека.

**Резистентность.** Парагриппозные вирусы чувствительны к эфиру, они сохраняются в течение 1—2 месяцев при замораживании. Довольно быстро погибают от нагревания и дезинфицирующих веществ.

**Патогенность для животных.** Среди крупного рогатого скота возникают

с летальным исходом как отдельные вспышки, так и крупные эпизоотии; из экспериментальных животных восприимчивы морские свинки и сирийские хомяки.

**Патогенез и заболевания у человека.** Наиболее часто парагриппозные вирусы выделяют у детей с поражением верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, бронхиты), протекающим с повышенной температурой. Парагриппозный вирус типа 2 является возбудителем крупа. Его выделяли в 26—51% случаев и к нему обнаруживали у больных антитела в 35—57%.

Парагриппозные вирусы очень редко вызывают тяжелые заболевания у взрослых, обычно они обуславливают легкие формы поражения дыхательного тракта. Парагриппозные вирусы часто находятся в ассоциации с вирусом гриппа и аденовирусами.

**Лабораторная диагностика.** Дифференцировать грипп и парагриппозные заболевания без лабораторных исследований довольно трудно. Для получения вируса используют однослойные культуры из почек обезьян или эмбрионы человека. Наличие вируса в культуре тканей определяется гемадсорбцией. Идентификация выделенных штаммов производится реакцией нейтрализации и реакцией задержки гемадсорбции на культуре тканей, реакциями торможения гематглютинации и связывания комплемента.

Острые респираторные заболевания могут быть обусловлены респираторно-синцитиальным вирусом (*RS-Bronchovirus syncytialis*), который впервые был выделен в США от обезьян, затем от детей с заболеваниями дыхательных путей. Название RS дано в связи с тем, что при размножении вируса образуются синцитий клеток (сетчатая ткань, клетки которой связаны между собой цитоплазматическими отростками). Вирус размером 90—120 мкм, чувствителен к эфиру и неустойчив к замораживанию, инактивируется при температуре 56° в течение 30—40 минут. RS-вирус не размножается в куриных эмбрионах, непатогенен для лабораторных животных, в культуре тканей не образует гематглютининов и не дает гемадсорбции. Он культивируется в перевиваемых

клетках Chang, Hep-2 Hela. У человека вызывает катар верхних дыхательных путей, бронхит, пневмонию. Заболевания принимают характер эпидемических вспышек продолжительностью 2—3 месяца, они нередко наблюдаются в зимне-весенний период среди детей. В детских коллективах переболевают почти все дети. В отличие от парагриппозных заболеваний, имеющих эндемический характер и повторяющихся несколько раз в году, эпидемии, вызываемые RS-вирусами, повторяются ежегодно. При изучении вируса на добровольцах было установлено, что инкубационный период продолжается 4—9 суток, длительность болезни 5—6 дней. Титр антител в крови не оказывает влияния на результат заражения. За последнее время было установлено, что возбудителями острых респираторных заболеваний могут быть вирусы (свыше 150), входящие в группу пикорнавирусов (см. стр. 315—316): реовирусы (типы 1, 3, реже 2), вирусы ЕСНО (типы 8, 11, 20, 28), риновирусы, вирусы Коксаки А (тип 2), реже 1, 2, 4, 5) и вирусы Коксаки В (типы 5, 3, 2, реже 4 и 1) и др.

**Лечение и профилактика** такие же, как при гриппе.

### Вирус эпидемического паротита

Возбудитель открыт К. Джонсоном и Э. Гудпасчуром в 1934 г.

**Морфология.** Вирус в электронном микроскопе имеет куполообразную неправильную форму. Размер вируса 150—233 мкм, он относится к семейству *Muhoviridae*.

**Культивирование.** Вирус репродуцируется в развивающихся куриных эмбрионах. Свежевыделенные штаммы вируса хорошо развиваются в эпителии почек обезьян, культуре тканей HeLa и др.

**Антигенная структура.** Вирус эпидемического паротита не имеет серологических типов, он содержит два антигена: вирусный и растворимый. Вирусный антиген более крупный, инфекционный, адсорбируется на эритроцитах и вызывает их агглютинацию. Растворимый антиген значительно меньшего размера, не обладает инфекционными свойствами, не адсорбируется на эритроцитах, не вызывает их агглютинации.

Вирус эпидемического паротита обладает гематглютинирующими и гемализирующими свойствами в отношении эритроцитов человека, барана, курицы и др. Гематглютинины и гемализины вируса эпидемического паротита нейтрализуются специфическими ингибиторами, а также неспецифическими антителами, содержащимися в сыворотке крови и в различных биологических субстратах.

**Резистентность.** Сохраняется при низких температурах (—25° и —70°) до 10 месяцев. Вирус малоустойчив к действию физических и химических факторов. Он погибает при температуре 55—60° в течение 20 минут, быстро инактивируется ультрафиолетовыми лучами, разрушается от воздействия 0,1% раствора формалина, 1% раствора дизола, 50% спирта или эфира.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях вирус эпидемического паротита не вызывает заболеваний у животных. При экспериментальном заражении он поражает некоторые породы обезьян, вызывая у них клиническую картину, сходную с паротитом у людей. Вирус может быть адаптирован к животным (хомяки, белые мыши, белые крысы) путем заражения в мозг сосунков однодневного возраста, у которых развиваются тяжелые энцефалиты, заканчивающиеся летально.

**Патогенез и заболевание у человека.** Вирус паротита обуславливает лихорадку, вызывает воспаление околоушных, подязычных и подчелюстных желез. Заболевают главным образом дети. Паротит (свинка) — очень контагиозная болезнь. При эпидемическом паротите, кроме поражения слюнных желез, вирус проникает в другие органы и вызывает орхиты и менингиты. В качестве осложнений могут развиться полиневриты, парезы ушного и лицевого нервов, нарушение функций органов слуха и зрения.

**Иммунитет** после перенесения болезни вырабатывается прочный, практически сохраняющийся в течение всей жизни. В сыворотке крови появляются антитела, связывающие комплемент и вызывающие торможение реакции гематглютинации.

**Лабораторная диагностика** осуществляется с помощью серологических

методов исследования: реакции связывания комплемента и реакции торможения гематглютинации. Антитела обнаруживаются через неделю от начала заболевания и титр их нарастает интенсивно. Лучший результат дает исследование парных сывороток.

**Лечение.** Больным эпидемическим паротитом назначают симптоматические средства: кортикостероиды и гамма-глобулин, которые облегчают течение болезни, но не предупреждают развития менингита и орхита.

**Профилактика.** Общие мероприятия — изоляция заболевших до выздоровления. Контактников детей в возрасте до 10 лет разобщают на 21 сутки (наибольший инкубационный период). Больных выписывают после исчезновения клинических признаков болезни. Дезинфекцию не проводят. Специфическую профилактику осуществляют введением гамма-глобулина, а также иммунизацией живой вакциной, полученной А. А. Смородиным и Н. С. Клячко. Живую вакцину изготовляют из штамма вируса эпидемического паротита, утратившего патогенные свойства в результате пассирования в куриных эмбрионах. Ее вводят однократно внутрикочно.

### Вирус кори

Вирусная природа кори была доказана в 1911 г. Т. Андерсеном и Дж. Гольдбергером. Вирус был получен в 1938 г. Х. Плотцом.

**Морфология.** Размер возбудителя 90—100 мкм. Вирус входит в семейство *Muhoviridae*, диаметр нуклеокапсида 100 А.

**Культивирование.** Вирус репродуцируется на различных тканях: на однослойных культурах почечного эпителия человека, обезьяны, собаки; на культуре клеток амниона человека получен цитопатический эффект.

**Антигенная структура и классификация.** Среди штаммов вируса кори различны штаммы, которые по иммунологическим свойствам идентичны естественным. На этом принципе построена специфическая профилактика. Люди, переболевшие корью, в течение длительного времени сохраняют способность вырабатывать антитела, обезвреживающие вирус.



**Резистентность.** Возбудитель очень чувствителен к высокой температуре, при температуре 58° он быстро погибает. Вне организма вирус кори сохраняется не более 30 минут. Весьма чувствителен к действию солнечного света. В связи с этим дезинфекцию при кори не проводят.

**Патогенность для животных.** Вирус кори в естественных условиях паразитирует только в клетках верхних дыхательных путей человека. Обезьяны к этому вирусу маловосприимчивы.

**Патогенез и заболевание у человека.** Единственным источником болезни является человек, который становится заразным с 1-го дня продромального периода и до 4—5-го дня после появления сыпи. Общая продолжительность заразного периода 8—10 суток. Корь передается воздушно-капельным путем. Наиболее часты заболевания в зимний период. Скученность способствует увеличению заболеваемости.

Перенесение кори сопровождается снижением иммунитета к гриппу, туберкулезу, дифтерии, коклюшу, скарлатине и другим заболеваниям. При кори развивается состояние анергии. Вследствие изменения иммунологической реактивности довольно часто возникают самые разнообразные осложнения, вызываемые как вирусом кори, так и вторичной бактериальной флорой. Вирус проникает через верхние дыхательные пути, затем попадает в кровь, поражает ткани дыхательных путей. Болезнь сопровождается вирусемией, лихорадкой, сыпью. Заболевают преимущественно дети. Однако корью могут болеть и взрослые, которые раньше ею не переболели. У детей, которым с профилактической целью вводили противокоревую сыворотку или гамма-глобулин, корь протекает в легкой (митигированной) форме.

**Иммунитет.** Перенесение кори сопровождается стойким и длительным иммунитетом. Повторные заболевания почти не встречаются. В крови переболевших в течение всей жизни сохраняются антитела.

**Лабораторная диагностика.** Распознавание кори производят на основании клинических и эпидемиологических данных. В качестве лабораторного метода диагностики используют риноцитологические исследования методом

люминесцентной микроскопии отпечатков со слизистой оболочки носа, в которых обнаруживают гигантские клетки овальной или неправильной формы; внутри клеток находятся включения, флуоресцирующие ярко-красным цветом при обработке препаратов акридином оранжевым. Акридин оранжевый взаимодействует с нуклеиновыми кислотами, вызывая полихроматическую флуоресценцию. Вирусы, содержащие РНК, флуоресцируют рубиново-красным цветом, а ДНК-вирусы — ярко-зеленым.

Для выделения вируса от больных берут кровь из пальца (0,5 мл), носоглоточные смывы и мочу. Посевы производят на первичные культуры тканей из клеток почек обезьян и амниона человека. Однако развитие вируса продолжается 1—1½ месяца, а его выделение возможно только в продромальный период или в 1-й день высыпания.

Проводят также исследование парных сывороток с целью выявления нарастающей титра антител. Первую пробу берут в остром периоде болезни, вторую — после 21-го дня.

Антитела против вируса кори можно выявить в реакциях нейтрализации, цитопатического эффекта в тканевых культурах, бляшек в агаровых тканевых культурах, а также в реакции связывания комплемента или реакции торможения геммагглютинации.

**Лечение.** Специфического лечения нет. При осложнениях назначают антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, стрептомицин), которые обусловили снижение смертности в десятки раз.

**Профилактика.** Больных детей обычно не госпитализируют, но изолируют в домашних условиях. Только детей, живущих в общежитиях, а также с тяжелыми формами болезни помещают в больницы.

Дети, находившиеся в очаге кори и не получившие гамма-глобулина, подлежат изоляции сроком на 17 дней; дети, получившие гамма-глобулин, — на 21 день. Если больной не был изолирован, то разобщение с ним контактировавших здоровых детей удлинняется на 5 дней.

Помещение, где находился больной корью, проветривают и содержат в должном санитарно-гигиеническом состоянии.

Для серопротекции кори вместо противокоревой сыворотки применяют гамма-глобулин в дозе 1,5 или 3 мл, получаемый из донорской или плацентарной сыворотки. Гамма-глобулин не дает эффекта, если его вводить позже 7-го дня инкубационного периода.

Продолжительность пассивного иммунитета 30 дней. Если ребенок повторно находился в контакте с больным корью, то ему снова вводят гамма-глобулин.

Гамма-глобулин обычно не предупреждает болезни, а только отодвигает срок заболевания, в значительной степени смягчает его тяжесть и предупреждает смертность от кори.

В специальных институтах СССР, США и других стран производится интенсивные исследования по изучению вакцин против кори. Противокоревая живая вакцина Ленинград-16 с успехом проходит испытание в широком масштабе. Ее вводят подкожно, однократно. В целях снижения ее реактогенности одновременно вводят гамма-глобулин.

### Вирус бешенства

В 1892 г. В. Бабеш и в 1903 г. А. Негри описали специфические включения в клетках нервной системы, получившие название телец Бабеша — Негри. Возбудитель бешенства (*Rabiesvirus canis*) относится к нейротропным вирусам. Он избирательно поражает нервную систему, выделяется со слюной.

**Морфология.** Размер вируса 100—150 мкм, он имеет широкую форму. Величина телец Бабеша — Негри 1—10 мкм. Они имеют круглую, овальную, многоугольную форму, располагаются в цитоплазме нервных клеток и их отростках, хорошо окрашиваются по Манну, Романовскому — Гимзе в красный цвет, цитоплазма нервных клеток — в голубой (см. рис. 128,8). Тельца Бабеша — Негри обнаруживают в 98% случаев уличного бешенства, чаще в клетках аммонова рога и клетках Пуркинью мозжечка.

**Культивирование.** Вирус бешенства развивается в мозговой ткани мышного эмбриона, а также шпалат, кроликов, морских свинок, белых крыс. За последнее время удалось выращивать уличный вирус бешенства в куриных эмбрионах при заражении в желточный

мешок или непосредственно в мозг эмбриона. Вирус бешенства довольно быстро адантируется к раковым опухолям разных видов животных, что свидетельствует о том, что нейротропизм вируса бешенства не является абсолютным.

**Антигенная структура.** Многолетние исследования антигенной структуры показали, что внутри вида нет обособленных разновидностей и типов. Не было выявлено существенных различий между уличным бешенством и фиксированным вирусом бешенства. Их антигенные свойства оказались идентичными, на чем и была построена современная специфическая профилактика бешенства.

В отличие от вируса уличного бешенства фиксированный вирус обычно не образует телец Бабеша — Негри, обладает высокой патогенностью для кроликов при введении в мозг.

Фиксированный вирус слабо патогенен или совсем непатогенен для человека при подкожном его введении. Указанные свойства стойко закреплены. В течение 86 лет во всех пастеровских станциях и пунктах мира фиксированный вирус успешно применяют для прививок людей, укушенных бешеными животными.

**Классификация.** Все выделенные и изученные штаммы вируса уличного бешенства подразделяют на 3 группы: 1) штаммы классического вируса бешенства, к которым относится большинство вирусов, выделенных у человека и от животных; 2) «усиленные» штаммы уличного бешенства, характеризующиеся высокой патогенностью, против которых не всегда защищают проведенные прививки; 3) штаммы уличного бешенства, вызывающие атипичные формы заболевания. Кроме того, штаммы вируса уличного бешенства дифференцируют на: а) сравнительно быстро превращающиеся в фиксированный вариант; б) фиксирующиеся после большого числа пассажей на животных и в) стойко сохраняющие свои наследственные свойства. В естественных условиях возможно образование новых биологических вариантов, когда вирус проходит через организм необычного для него хозяина, например кровососущих вампиров. Эти варианты вызывают у человека и животных атипичные формы инфекции.

**Резистентность.** Вирус бешенства устойчив к низким температурам, глицерину. Длительно сохраняется в нервной ткани, иногда и после смерти животного. Вирус бешенства инактивируется при температуре 60° в течение 10—15 минут, а также под влиянием прямого солнечного света и ультрафиолетового облучения, он погибает от действия 5% раствора фенола и других дезинфицирующих препаратов.

**Патогенность для животных.** Бешенством чаще заболевают собаки, волки, лисы, летучие мыши, скунсы, реже рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, олени, кошки, крысы, мыши, птицы. Вирус передается через укусы больных бешенством животных или при попадании слюны на ссадины или царапины кожи, слизистые оболочки.

**Патогенез и заболевание у человека.** От момента заражения до начала болезни проходит 15—45 суток, иногда 3 месяца, в некоторых случаях — больше года. Длительность инкубационного периода зависит от количества и вирулентности вируса, внесенного во время укуса, а также характера поврежденной ткани. Заболевание характеризуется тяжелой клинической картиной и 100% летальностью (в мировой литературе описан один случай выздоровления от бешенства).

Из места внедрения (рана, ссадина) вирус бешенства распространяется по нервным стволам с током жидкости в периневральном пространстве в центральную нервную систему. Вирус может проникнуть в центральную нервную систему через ток крови и лимфы.

Наибольшее количество вируса концентрируется в аммоновом роге, продолговатом мозге, мозжечке, ядрах черепномозговых нервов, симпатических ганглиях и в поясничной части спинного мозга. В результате поражения этих важных для жизни отделов нервной системы развиваются повышенная рефлекторная возбудимость и судороги, особенно глотательных и дыхательных мышц, происходит повышенное отделение слюны и пота. Смерть наступает в течение первых 5—7 дней болезни при явлениях аэрофобии, гидрофобии, параличей и судорог.

**Иммунитет.** Как известно, постинфекционный иммунитет при бешенстве отсутствует. Что касается невосприим-

чивости, приобретенной после антирабических прививок, то ее механизм до сего времени не изучен. Большинство исследователей считают, что антитела не являются прямым показателем прививочного иммунитета, хотя применение серопротективной и гамма-глобулина в сочетании с антирабическими прививками дает хороший результат, особенно при тяжелых укусах. Вероятно, основную роль в поствакцинальном иммунитете играет интерференция между вирусом уличного бешенства и фиксированным вирусом.

**Лабораторная диагностика** включает: 1) обнаружение телец Бабеша — Негри в клетках аммонова рога у трупов людей или животных; 2) заражение белых мышей, кроликов или морских свинок, хлопковых крыс эмульсией мозга трупа животных и людей (внутримышечно и субдурально) — параличи появляются через 2—3 недели; 3) вскрытие желудка погибших от бешенства собак и выявление в нем инородных предметов (тряпки, камни, щепки и др.); 4) метод внутримозгового заражения белых мышей слюной животного или человека, обработанной антибиотиками, применяющийся для прижизненной диагностики бешенства. Вводится новый и весьма эффективный метод выявления вируса бешенства с помощью флюоресцирующих антител. Он основан на люминесцентной микроскопии отпечатков мозга или слюнных желез, окрашенных антирабическим гамма-глобулином, меченым флюоресцирующим красителем — флюоресцини-изотиоцианатом.

**Лечение** не разработано. Специфического метода терапии нет.

**Профилактику** обеспечивают проведением комплекса общих и специфических мероприятий. К ним относятся: а) уничтожение бешеных животных, бродячих собак, регистрация домашних собак, ношение намордников, запрещение ввоза собак из мест эндемичных по бешенству, систематическое проведение санитарно-просветительной работы; б) немедленное введение антирабического гамма-глобулина и назначение прививок антирабической вакциной людям, укушенным бешеными или подозрительными на бешенство животными, и проведение им полного курса прививок в условиях стационара; в)

обязательная профилактическая вакцинация всех зарегистрированных собак. Благодаря проведению указанных мер смертность от бешенства снизилась в 9 раз.

Антирабическую вакцину изготовляют из фиксированного вируса, который при подкожном введении животным, как правило, является безвредным. Благодаря длительному инкубационному периоду у человека (от 15 до 45 дней и более) интенсивное введение вакцины угнетает вирус уличного бешенства.

Полагают, что между вакцинным штаммом и вирусом уличного бешенства происходит интерференция, сущность которой сводится к блокаде вакцинным штаммом клеток, наиболее чувствительных к вирусу уличного бешенства. В результате такого антагонистического взаимодействия вирус уличного бешенства погибает.

По-видимому, разрушение вируса происходит на пути его продвижения к центральной нервной системе.

Для получения вакцины кроликов или овец заражают в мозг фиксированным вирусом, затем через несколько дней после заражения животных забивают, мозг извлекают, готовят 5% эмульсию на растворе поваренной соли, обрабатывают ее фенолом по ферми (вакцина содержит 1% фенола). Вакцина производится по специальной инструкции Министерства здравоохранения СССР.

Прививки производят всем людям (иногда и животным), покушенным или облюбленным бешеными или подозрительными на бешенство животными подкожно.

Поствакцинальный иммунитет развивается через 2 недели и сохраняется в течение 6 месяцев.

Эффективные результаты дает антирабический гамма-глобулин, получаемый путем гипериммунизации лошадей фиксированным вирусом. Иммунный гамма-глобулин способен обезвреживать вирус уличного бешенства. Он предупреждает поствакцинальные энцефалиты. Гамма-глобулин следует вводить не позже чем через 72 часа после укуса. Через сутки начинают делать прививки вакцины.

Обрабатывают раны путем тщательной очистки и иссечения их краев, про-

мывают раны 30% раствором мыльной воды или смазывают йодной настойкой, что, конечно, не исключает проведения прививок.

Категорически запрещается делать прививки людям без достаточных показаний. Фиксированный вирус, хотя и в редких случаях, может вызвать тяжелейшие осложнения в виде поствакцинальных параличей и даже смертельный исход при интенсивном его введении.

К осложнениям антирабических прививок относится паралитическое бешенство, энцефаломиелит, вызванный фиксированным вирусом бешенства, аллергический энцефаломиелит. Первые два заболевания встречаются крайне редко и заканчиваются летально. Аллергический энцефаломиелит протекает с явлениями разнообразных симптомов менингита, энцефалита, миелита, полирадикулита и полиневрита с парезами и параличами.

В целях предупреждения осложнений введена безаллергенная антирабическая вакцина, изготовляемая из мозга сосунков белых крыс, зараженных фиксированным вирусом. Вакцину выпускают в сухом виде. Она не вызывает побочных действий и более иммуногенна, чем прежние препараты. Безаллергенная антирабическая вакцина представляет собой инактивированную фенолом 5% взвесь головного мозга сосунков белых крыс.

По далеко не полным данным ВОЗ, в 1967 г. от бешенства умерли 637 человек, в действительности же смертность от этой болезни значительно выше.

#### ПИКОРНАВИРУСЫ

В семейство *Naroviridae*, подсемейство *Picornavirinae* объединены энтеровирусы (возбудители полиомиелита, Коксаки А, Коксаки В, ЕСНО), риносаки А, Коксаки В, ЕСНО), риновирусы, реовирусы и другие. Они поражают человека и животных. Размер вирусов 17—30 мкм. Капсид икосаэдральной формы, тип симметрии кубический. Число капсомеров 60 (могут быть 32). Не содержат липидов. Устойчивы к эфиру и дезоксихолату натрия.

**Вирус эпидемического полиомиелита** Несмотря на то что полиомиелит относится к весьма древним заболеваниям,

инфекционная природа его была установлена только в 1905 г. О. Викманом. В 1908—1909 гг. К. Ландштейнер и Э. Поппер доказали вирусную этиологию полиомиелита. Они вызвали у обезьян лихорадочное заболевание путем введения имульсии спинного мозга умершего от полиомиелита человека. У обезьян были воспроизведены типичные явления полиомиелита с вялыми параличами. В 1949 г. Дж. Эндерс получил вирус в культуре ткани.

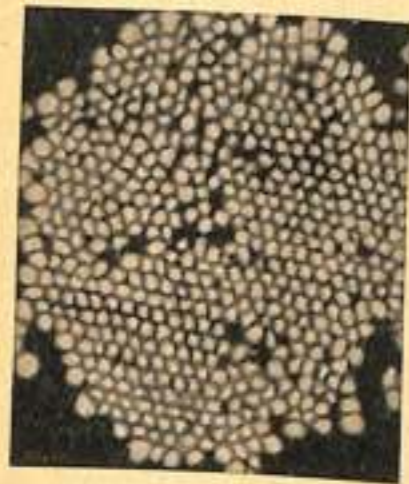


Рис. 134. Вирус полиомиелита.

**Морфология.** Poliovirus (рис. 134) размером 30 мкм, образует внутриядерные включения. Вирион имеет форму икосаэдра. Он состоит из РНК и белкового капсида, содержащего 60 сферических субъединиц. В составе вирусов полиомиелита нет липидов, вследствие чего они нечувствительны к действию эфира и дезоксихолата натрия. Вирус полиомиелита получен в кристаллическом виде, не имеет ферментных систем, находится в полной зависимости от клеток хозяина, является облигатным внутриклеточным паразитом. Инфекционные свойства связаны с нуклеиновой кислотой.

**Культивирование.** Вирус развивается на среде, состоящей из сыворотки обезьян и измельченного мозга 10—12-дневного куриного зародыша или культуры тканей из почек обезьян или эмбриона человека и клеток HeLa. В клетках культур тканей можно обнаружить шаровидные тельца размером 0,2 мкм, окрашивающиеся по Романовскому — Гимзе в голубой или фиолетовый цвет.

Для культивирования вируса полиомиелита используют клетки почек африканских зеленых мартышек, диплоидные клетки человека, свободные от латентных вирусов SV<sub>40</sub>. Цитопатический эффект сопровождается деструкцией и образованием зернистости в инфицированных клетках.

**Антигенная структура.** Известно 3 типа вирусов, не обладающих общими иммуногенными свойствами.

К вирусам I типа относятся штамм «Брунгильда» в США и штамм «КРФ» в СССР, которые оказались патогенными для человека и обезьян. Они иммунологически сходны между собой. К вирусам II типа принадлежат штамм «Лангсинг» в США и штамм «Овчинников» в СССР, вызывающие заболевания не только у человека и обезьян, но и у грызунов (хлопковые крысы, белые и серые мыши, полевки, хомяки и др.). Они не вызывают иммунитета против штаммов вируса полиомиелита других типов. Вирусы III типа полиомиелита (штамм «Леон» в США и штамм «Зондерс» в СССР) патогенны только для человека и обезьян и иммунологически отличаются от первых двух типов.

В период эпидемических вспышек чаще всего выделяют I тип (65—95%), на II и III типы приходится 5—35%.

Паралитические формы наиболее часто вызывает вирус I типа. В организме человека и животных он обуславливает выработку вируснейтрализующих и комплементсвязывающих антител.

По химическому составу различают два антигена — D и C: антиген D — цельный и неповрежденный вирусный антиген, связанный с РНК; в состав антигена C входят белковые оболочки вируса.

**Резистентность.** Вирус весьма устойчив к фотодинамической инактивации. В стерильной воде при комнатной температуре он сохраняется свыше 100 суток, в молоке — до 90 дней, в испражнениях на холоде — более 6 месяцев, в сточных водах — несколько месяцев. Устойчив к воздействию 0,5—1% раствора фенола, в течение нескольких недель сохраняется при pH 3,8—8,5.

Вирус полиомиелита очень чувствителен к растворам хлорной извести, хлорамина, формалина, марганцовокис-

лого калия, перекиси водорода. Кипячение убивает вирус весьма быстро.

**Патогенность для животных.** Ближкие к вирусам полиомиелита и ЕСНО оказались энтеральные вирусы обезьян, рогастого скота, свиней; их связь с вирусом полиомиелита не установлена. Штаммы I и III типов можно легко привить при экспериментальном заражении обезьян шимпанзе и макак резус, ко II типу вируса чувствительны хлопковые крысы и белые мыши. Животные заболевают на 3—8-й день после заражения с явлениями вялых параличей конечностей и спины.

**Патогенез и заболевание у человека.** Вирус обладает выраженным нейротропизмом. Он вызывает дегенеративно-воспалительный процесс в передних рогах спинного мозга и сером веществе подкорки. Однако вирус циркулирует в крови и выделяется слизистыми оболочками носоглотки, с испражнениями больных и переболевших в течение 2—7 недель, иногда до 4 месяцев. Выделение вируса с испражнениями возможно и в инкубационном периоде, а также здоровыми носителями. В слизи носоглотки и в миндалинах вирус полиомиелита можно обнаружить примерно за 3 дня до повышения температуры и в течение 2—10 дней после начала болезни. По клиническому течению полиомиелит подразделяют на 3 формы: abortивную, непаралитическую и паралитическую.

Abortивные, стертые и бессимптомные формы полиомиелита особенно часто встречаются в окружении опасного и представляют наибольшую опасность как нераспознанные источники болезни.

Полиомиелит передается от больного или носителя через грязные руки, зараженные пищевые продукты и воду, предметы ухода, нательное и постельное белье, а в летний и осенний период — через мух. Кроме того, он может передаваться по типу воздушно-капельных инфекций.

Сезонность приходится на летние и осенние месяцы (август — сентябрь), однако отдельные случаи могут наблюдаться в течение всего года.

Полиомиелитом болеют преимущественно дети в возрасте от 4 месяцев до 5 лет. В период эпидемических вспышек заболевание можно наблюдать и среди

детей старшего возраста, а также среди взрослых.

**Иммунитет.** Постинфекционный иммунитет является весьма напряженным и пожизненным. Повторных случаев заболеваний не описано. Невосприимчивость связана с наличием вируснейтрализующих антител, резистентности клеточных структур кишечника и дыхательных путей.

**Лабораторная диагностика** осуществляется постановкой реакций связывания комплемента и нейтрализации. По своему механизму реакция связывания комплемента сходна с реакциями, применяемыми при диагностике бактериальных и риккетсиозных заболеваний. Антигены готовят из взвеси мозга мышечной, зараженных определенным типом вируса, из тканей культур куриных зародышей, инфицированных вирусом, а также из культур тканей другого происхождения. Антигены подвергают определенной обработке, чтобы устранить антикомплемментарные свойства. Они должны быть прозрачными и храниться в замороженном виде. Консервируют антигены добавлением мертиолята 1:10 000. Реакцией связывания комплемента выявляют наличие антигена (вируса) в организме и его нарастание у больных явными или скрытыми формами; у реконвалесцентов обнаруживают наличие антител к определенному типу вируса полиомиелита.

С помощью реакции нейтрализации выявляют способность вируса обезвреживаться специфическими иммунными сыворотками. Механизм ее до настоящего времени не выяснен. Одни исследователи рассматривают ее как реакцию, аналогичную при взаимодействии антитоксина с экзотоксином, другие объясняют ее механизм как блокаду восприимчивых клеток антителами противовирусных сывороток.

Хороший результат получен от применения метода культур тканей. Вирус полиомиелита выращивают в культурах тканей из эмбрионов человека и клеток HeLa. Более эффективным оказался метод однослойных культур тестискулярных или почечных клеток, на которых отчетливо обнаруживаются бляшки (участки дегенеративных клеток). Вирус может быть выявлен и с помощью реакции нейтрализации с использованием культуры тканей. Этим методом

удается быстро устанавливать диагноз и определять тип вируса.

При остром полиомиелите в крови больных появляются комплементсвязывающие антитела, по обнаружению которых можно определять не только заболевание, но и тип вируса.

Сравнительно быстро полиомиелит диагностируют с помощью цветной пробы: в пробирки с культурой ткани из почек обезьян или культур клеток HeLa вносят различные разведения вируса с одновременным введением индикатора фенолового красного; в нормальной ткани (без вируса) красный цвет среды переходит в желтый, в зараженной вирусом остается неизменным (красным). Метод цветной пробы имеет несколько модификаций.

**Лечение.** Специфическая терапия отсутствует. Рекомендуют раннее введение гамма-глобулина, переливание крови, широкое применение витаминов С, В<sub>12</sub>, аминокислот (лейцин, глутаминовая кислота), анальгетиков (анальгин, пирамидон, пантопон и др.), медиаторов и стимуляторов (прозерин, галантамин, дибазол и др.). Для предупреждения контрактур и деформаций в первые дни появления параличей устанавливают ортопедический режим, в период восстановления применяют лечебную физкультуру, при расстройстве дыхания используют аппарат искусственного дыхания.

**Профилактика.** Источник болезни — люди, больные полиомиелитом (с клинически выраженными, стертыми, атипичными формами), а также носители, находившиеся в тесном контакте с больными. Считается, что заболевает только 10% из числа заразившихся, причем только у 0,1—1% развиваются паралитические формы.

К профилактическим мероприятиям относят раннюю и полноценную диагностику, активное выявление заболевших во время амбулаторного приема, при оказании помощи на дому, при осмотре детей в детских учреждениях, стационарах и т. д., немедленную и 100% госпитализацию всех заболевших острой формой и подозрительных на полиомиелит больных. Кроме того, молоко, предназначенное для детей, подвергают пастеризации, воду обезвреживают хлорированием или кипячением, лиц, находившихся, в контакте

с больным полиомиелитом, не допускают в течение 20 дней в детские учреждения.

Для активной иммунизации применяют вакцины из убитого формалином вируса (И. Солк) или из ослабленных штаммов вируса (А. Себин). В СССР А. А. Смородинцевым и М. П. Чумаковым разработан метод массовой иммунизации детей живой вакциной Себина, благодаря применению которой заболеваемость полиомиелитом резко снизилась. С помощью иммунизации живой вакциной может быть успешно решена задача полной ликвидации заболеваемости полиомиелитом.

Убивая поливалентная вакцина состоит из I, II, III типов вируса полиомиелита, обезвреженного формалином. Иммунизацию производят трехкратно внутримышечно (в верхнюю треть левого плеча). Живая вакцина представляет собой жидкий препарат для детей в возрасте до 1 года, а в виде конфет-драже выпускается для детей старшего возраста. Назначают ее трехкратно перорально.

Специфическую пассивную профилактику обеспечивают введением гамма-глобулина, крови родителей или сыворотки здоровых людей всем детям до 7 лет, контактировавшим с больными, а по медицинским показаниям и детям старшего возраста. Срок действия пассивной иммунизации — 3 недели.

### Вирусы Коксаки и ЕСНО

Заболевания, вызванные вирусом Коксаки, были выявлены в 1948 г. Г. Доддсом и Г. Сиксом в местечке Коксаки (штат Нью-Йорк) среди детей, страдающих параличами и другими заболеваниями, напоминающими полиомиелит. Вирус, выделенный у 2 больных новорожденных мышей, у которых он вызывал смертельное заболевание с параличами и деструктивными поражениями поперечнополосатых мышц. После 1949 г. вирусы Коксаки были обнаружены во многих странах мира. Вирусы ЕСНО (Enteric cytopathogen human orphan) открыли Дж. Мельник, Дж. Эндерс и др.

**Морфология.** Размеры Coxsackievirus — 28 мкм, Echovirus — 10—30 мкм. Они имеют форму икосаэдра, кубический тип симметрии.

**Культивирование.** Вирусы развиваются в культурах тканей (клетки почек обезьян и человека, фибробласты эмбриона человека).

**Антигенная структура.** Имеется 30 различных в иммунологическом отношении типов вируса Коксаки, наличие которых было установлено в опытах перекрестной нейтрализации антителами и в реакции связывания комплемента.

Вирусы Коксаки подразделяют на две подгруппы: А (24 типа) и В (6 типов). Вирусы Коксаки обладают иммуногенной способностью. Имеются противоречивые данные в отношении интерференции вирусов Коксаки с вирусом полиомиелита. Вероятно, в иммуногенном отношении вся эта группа разнородна. Вирусы ЕСНО имеют 28 типов, вызывающих многообразные по клинической картине заболевания у человека.

**Резистентность.** Вирусы Коксаки и ЕСНО обладают относительно высокой устойчивостью. Они длительно сохраняются в замороженном состоянии при температуре  $-70^{\circ}$ , в глицерине, при температуре  $-70^{\circ}$  в лошадиной сыворотке при комнатной температуре — в течение 70 суток, в холодильнике — свыше года.

Вирусы Коксаки, подобно вирусам полиомиелита, устойчивы к различным концентрациям водородных ионов. Они сохраняются при pH 2,3—9,4 в течение 24 часов, а при pH 4,0—8,0—7 суток. При температуре  $50-55^{\circ}$  вирусы погибают через 30 минут. На них не влияют антибиотики, они устойчивы к действию  $70^{\circ}$  этилового спирта, 5% раствора лизола, но весьма чувствительны к растворам соляной кислоты или формальдегида.

**Патогенность для животных.** В последнее время было установлено, что крупный рогатый скот, поросята, птицы, грызуны болеют вирусными энцефалитами и, вероятно, являются в ряде случаев источником заражения людей.

**Патогенез и заболевания у человека.** Клиническая картина вариабельна. Имеется несколько клинических форм болезни.

**Асептический серозный менингит.** Болезнь протекает с повышением температуры, недомоганием, сильной головной болью, тошнотой и болями в животе. В дальнейшем разви-

вается ригидность затылочных мышц, через 1—2 дня появляется рвота, повышается температура тела ( $40^{\circ}$  и выше), которая держится 5 дней (с колебаниями от 3 до 10 дней). Отмечены повторные повышения температуры с промежутками в 4—5 дней. Иногда наблюдаются явления гиперемии глотки. В спинномозговой жидкости лейкоцитоз увеличен до 200 клеток в  $1 \text{ мм}^3$ , иногда до 600—800. Заболевание продолжается 1—3 недели. Асептические серозные менингиты в качестве вторичных инфекций могут быть вызваны вирусами хориоменингита, паротита, а также при кори, пневмонии, ветряной оспе, бруцеллезе и др.

**Трехдневная лихорадка.** Начинается повышением температуры тела до  $38-39^{\circ}$ , сопровождается болями в горле, животе, эпигастральной области, гиперемией лица, зевая, инъекциями склер и конъюнктивы.

**Плевродиния (борнхольмская болезнь).** Сопровождается лихорадкой, повышением температуры тела до  $38-40^{\circ}$ , головной болью и болями в горле при глотании, в мышцах, груди, животе, конечностях; боли усиливаются при движении, сохраняются от 2 дней до 2 недель. Лихорадка продолжается 2—4 дня, иногда развивается вторая волна длительностью 2—3 дня. В половине случаев боли локализируются в животе, иногда бывают в туловище или конечностях. У некоторых больных отмечается ригидность шеи или спины. Продолжительность лихорадки это заболевание сходно с асептическим менингитом.

**Герпангина.** Болезнь характеризуется внезапным началом, повышением температуры тела до  $40,5^{\circ}$  продолжительностью 1—4 дня, потерей аппетита и затруднениями глотания. Большинство больных жалуются на боль в горле. У 25% больных отмечена боль в животе. Глотка гиперемизирована и покрыта четко отграниченными папулами, локализованными на передних складках зева, реже — на небе, язычке, миндалинах или языке. Вначале папулы имеют серовато-белый вид, окружены красным кружком, их бывает 5—14. Затем краснота кружков усиливается, пузырьки увеличиваются и впоследствии изъязвляются. Иногда везикулярные и язвенные поражения

развиваются одновременно. В крови отмечают лейкоцитоз.

**Бостонская (эпидемическая) экзантема.** Болезнь сопровождается 3—4-дневной лихорадкой, ознобом, резкими головными болями у взрослых и болью в области живота у детей, кожными высыпаниями, напоминающими сыпь при краснухе, развитием везикул и язвочек в горле. Болезнь принимает эпидемический характер.

**Асептический миокардит.** Наблюдается среди новорожденных и детей в возрасте до 3 лет. Летальность очень высокая (70—80%).

Среди детей в родильных домах могут быть вспышки энцефаломиелита новорожденных, который протекает тяжело и дает высокую летальность, и энтеровирусной диареи, которую наблюдают в раннем детском возрасте.

Вирусы Коксаки и ЕСНО могут вызывать и ряд других заболеваний: не дифтерийный круп, гриппоподобные и полиомиелитоподобные заболевания.

**Иммунитет.** Перенесение болезни оставляет довольно напряженный иммунитет. Кроме того, невосприимчивость формируется в результате латентных форм энтеровирусных инфекций, особенно среди старших возрастных групп населения. Предположение о воздушно-капельном пути передачи вирусов Коксаки и других заболеваний этой группы ставит вопрос о необходимости изыскания методов специфической профилактики энтеровирусозов. В настоящее время проводят испытания вакцинных препаратов, приготовленных из убитых и живых вирусов.

**Лабораторная диагностика.** Распознавание болезни производят по клинической картине, эпидемиологическим и лабораторным данным.

Для вирусологических исследований используют отделяемое носоглотки, миндалины и спинномозговую жидкость, испражнения. Исследуемым материалом являются 2-дневных хлопковых крыс или мышей, у которых развиваются характерные изменения в скелетной мускулатуре, очаговые изменения в головном мозге, мышцах и других органах.

Вирус выделяют из испражнений и смывов из носоглотки больных. Он очень патогенен для новорожденных

мышей и хомяков, у которых появляются слабость и параличи одной или нескольких конечностей и шеи. Смерть наступает в течение 24 часов после заражения. Кроме того, диагноз устанавливают при помощи реакции ингибирования вируса и по нарастающей титра антител у реконвалесцентов сравнительно с началом заболевания. При заражении новорожденных мышей вирус подгруппы А поражает поперечнополосатые мышцы, вызывая распространенный миозит; вирусы подгруппы В вызывают у мышей параличи и патологические изменения внутренних органов.

Дифференциация заболеваний, вызванных вирусом Коксаки, от полиомиелита имеет большое практическое значение, так как в ряде случаев возбудителем этих заболеваний совпадает по времени.

**Лечение** пока не разработано. Специфических препаратов, действующих на вирусы Коксаки, в настоящее время нет.

**Профилактика.** Вирусы группы Коксаки и ЕСНО широко распространены. Они выделяются больными с испражнениями и из носоглотки. Их обнаруживали в сточных водах, они могут переноситься мухами. Заболевания чаще встречаются летом и ранней осенью. Установлено носительство вирусов Коксаки. Заболевают люди любого возраста и пола, чаще дети. Специфических методов предупреждения нет. Общественные мероприятия такие же, как и при кишечных инфекциях, хотя в механизме передачи не исключается воздушно-капельный путь. Изоляцию больных, дезинфекцию и другие мероприятия проводят так же, как при кишечных и воздушно-капельных инфекциях. Характерной особенностью энтеровирусозов является то, что они не обладают строго выраженной специфичностью. Различные типы вирусов могут вызывать одни и те же заболевания, так же как и вирусы одного типа обладают способностью обуславливать самые разнообразные заболевания.

В этиологии энтеритов у детей принимают участие вирусы ЕСНО, Коксаки, аденовирусы, которые могут обуславливать клинический синдром каждый в отдельности или в комбинации с кишечной палочкой, дизентерийными

бактериями и сальмонеллами. Несмотря на широкое распространение энтеровирусозов, заболевания, вызываемые ими, возникают при определенных неблагоприятных условиях (перегревание, инфицирование бактериальной микрофлорой и др.).

За последнее десятилетие было открыто много других вирусов, выделенных из кишечника человека, особенно детей, у которых они вызывали различные клинические симптомы. Вирусы обнаруживали у совершенно здоровых людей и некоторые типы — у животных. Среди энтеровирусозов дифференцировано 3 типа реовирусозов (репираторно-энтеральные вирусы), которые имеют размеры 60—90 мкм, устойчивы к эфиру и нагреванию при температуре 56°, образуют цитоплазматические включения.

### Риновирусы

Вирусная природа заразного насморка (контагиозный ринит, common cold) была известна более 50 лет назад, но культивирование вируса стало возможным только в 1960 г. Риновирусы были выделены у больных, страдающих острым насморком, в первичных культурах почек человека и вторичных культурах почек обезьян. Размер риновирусов 17—28 мкм. Их выращивают при пониженной температуре (32—33°) и повышенной аэрации (во вращающихся пробирках) при pH 6,8—7,2. Известны штаммы Н и М. Штаммы Н размножаются только в культуре тканей человека, штаммы М — в культуре более 100 серотипов риновирусов. По размерам, устойчивости к эфиру, отсутствию патогенности для мышей-сосунков и других животных риновирусы имеют сходство с энтеровирусами, по механизму передачи — с вирусами верхних дыхательных путей. У человека риновирусы локализируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, из кишечника слизистую оболочку носа, люди с низким содержанием антител в крови восприимчивы к заражению; лица, имеющие высокие титры антител, устойчивы к инфицированию риновирусами. Разрабатываются методы получения препара-

тов, стимулирующих продукцию интерферона. Планируется получение комбинированной вакцины против большой группы простудных заболеваний.

### Вирус ящура

В 1897 г. Ф. Леффлером и П. Фрошем было установлено, что жидкость ящурных пузырьков проходит через бактериальные фильтры, сохраняя свою вирулентность.

**Морфология.** Величина вируса (Picornavirus aphthae) 22—30 мкм, он образует зоонофильные внутриклеточные включения.

**Культивирование.** Вирус развивается в курином эмбрионе с добавлением ткани эпителия языка крупного рогатого скота. Он довольно интенсивно репродуцируется в мозговой ткани 7—10-дневных мышей.

**Антигенная структура.** Возбудитель ящура серологически неоднороден. Известно три основных типа — О, А, С и четыре дополнительных серотипа; внутри типа О имеется 6 подтипов (O1, O2, O3, O4, O5, O6); выявлен ряд вариантов.

**Резистентность.** Вирус ящура очень стоек к воздействию факторов внешней среды. В выделениях больных животных он сохраняется в течение 2 месяцев, на шерсти — до 2 недель. В мясе инфицированных животных вирус ящура погибает через 2—3 суток. Чувствителен к дезинфицирующим веществам: формалину и щелочам.

**Патогенность для животных.** Ящур — рьяльно-копытная высококонтагиозная болезнь крупного рогатого скота, коз, свиней.

**Патогенез и заболевание у человека.** Заражение человека происходит через содержимое пузырьков, молоко, слюну, мочу, а также при контакте с фуражом, различными предметами ухода за животными. Вирус проникает через пищеварительный тракт или поврежденные слизистые и кожные покровы. Болеют главным образом дети, употреблявшие сырое молоко от больных ящуром коров. Вирус с места первичной локализации проникает в кровь и вызывает состояние вирусемии, афтозные поражения слизистых рта и кожи.

**Лабораторная диагностика.** Для выявления ящура содержимым пузырьков

или афтозных поражений заражают морских свинок в кожу подошвы. В течение 1—4 суток у них повышается температура, появляется пузырчатая сыпь на подошве зараженной конечности и слизистой рта. Ставится также реакция связывания комплемента с парными сыворотками крови больных, взятой с интервалами 4—6 дней.

Иммунитет типоспецифичен и связан с наличием вируснейтрализующих антител.

**Лечение.** Применяются симптоматические средства: щадящая диета, обработка язв 4% раствором азотнокислого серебра. При гнойных осложнениях

назначают пенициллин, полоскание рта растворами риванола или марганцовокислого калия. Введение иммунной сыворотки реконвалесцентов или специфической иммунной сыворотки сравнительно быстро приводит к выздоровлению.

**Профилактика** обеспечивается путем соблюдения санитарно-гигиенических норм (кипячение молока, защита рук и лица при работе по уходу за животными). В ветеринарной практике применяют противоящурную вакцину, которую вводят однократно крупному рогатому скоту, находящемуся в угрожаемых по ящуре хозяйствах.

## АРБОВИРУСЫ

Название «арбовирус» (arthropodborne) дано в связи с тем, что они переносятся членистоногими. Арбовирусы включены в семейство Arboviridae. Насчитывают около 252 видов вирусов, 59 патогенны для человека (энцефалиты, геморрагические лихорадки, желтая лихорадка и другие системные лихорадки).

Они составляют 1/3 известных вирусов позвоночных и переносчиков (комаров, клещей, москитов, мокрецов). Таксономия и классификация их не закончены.

Размеры арбовирусов колеблются в больших диапазонах — от 17 до 200 мкм. Нуклеокапсиды их имеют сферическую и палочковидную форму, покрыты суперкапсидной оболочкой, содержащей до 50% липидов. Тип симметрии у них до сего времени точно не установлен: у одних вирусов он спиральный, у других кубический. Арбовирусы чувствительны к эфиру и дезоксихолату натрия. Они способны серийно размножаться в организме новорожденных мышей.

За последние годы отмечается активизация распространения на ранее не пораженные территории ряда арбовирусных инфекций (энцефалиты, желтая лихорадка, лихорадка денге и др.).

### ВИРУС КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Возбудитель был открыт в 1937 г. Л. А. Зильбертом, М. П. Чумаковым, Е. Н. Левкович, В. Д. Соловьевым и др. Вопросы эпидемиологии и особенно

природной очаговости были изучены Е. Н. Павловским с сотрудниками.

**Морфология.** Вирус имеет размер 25—45 мкм. Образует включения в ядрах клеток аммонова рога.

**Культивирование.** Вирус репродуцируется в культуре ткани, в оболочках куриных эмбрионов и в организме белых мышей. Навлучший метод — заражение однослойных культур тканей.

Вирус клещевого энцефалита оказывает цитопатическое действие на клетки почечной ткани эмбриона свиньи, а также на некоторые перевиваемые культуры тканей, вызывает явления дегенерации цитоплазмы, пикноз и гибель ядер.

Отмечают увеличение содержания рибонуклеиновой кислоты, главным образом в дегенерирующих клетках; возрастает также содержание гликогена в виде крупных аморфных скоплений. Установлено повышение активности сукциндегидрогеназы и уменьшение активности цитохромоксидазы в окислительных процессах клетки.

**Антигенная структура.** Существует несколько разновидностей вируса клещевого энцефалита, которые вызывают перекрестный иммунитет. С вирусом клещевого энцефалита иммунологически сходен вирус шотландского энцефалита («вертячка овец», шотландский энцефаломиелит); вирус двухволнового энцефалита (молочной лихорадки), а также вирусы, выделенные от мышей.

Вирус клещевого энцефалита в результате длительных пассажей в лабораторных условиях в значительной сте-

пени утрачивает свою вирулентность. Это свойство используют при приготовлении вакцинных препаратов (живая вакцина).

**Резистентность.** В 50% глицерине вирус сохраняется 70 суток. От действия температуры 60—70° вирус погибает через 10—15 минут, в 1% растворе лизола — через 3 минуты, в 3% растворе лизола — через 2 минуты, в эфире и ацетоне — через 3 суток.

**Патогенность для животных.** В естественных условиях резервуаром вируса являются ежи, кроты, полевки, бундуки, белка и родственные ей виды грызунов, зайцы, дрозды, рябчики и многие другие дикие животные и птицы, которые сами не болеют, но являются длительными вирусносителями. Передаточными вирусносителями являются *Ixodes sulcatus* и *Ixodes ricinus*, у которых установлена и трансвариальная передача. Из подопытных животных восприимчивы мыши при интрацеребральном, подкожном и интраназальном заражении, а также обезьяны.

**Патогенез и заболевание у человека.** Клещевой энцефалит — зоонозная болезнь, которая передается от животных человеку через укусы клещей и через молоко коз, инфицированных вирусом. Возбудитель проникает в кровь, возбудитель проникает в нервную систему тропизмом вирус обладает по отношению к центральной нервной системе (ядра стволовой части головного мозга и передние рога шейной части спинного мозга), развивается менингоэнцефалополиомиелит. Болезнь сопровождается развитием аллергии замедленного типа.

Клещевой энцефалит сопровождается лихорадкой, сонливостью, сменяющейся бессонницей, нарушением двигательной и чувствительной способности, менингеальными явлениями; осложнениями его являются атрофические параличи мышц плечевого пояса, шеи.

**Иммунитет.** После перенесения болезни вырабатывается очень прочный иммунитет, сохраняющийся в течение всей жизни. Он может быть приобретен в результате бессимптомной инфекции, что и наблюдается в эндемических районах.

**Лабораторная диагностика** производится путем выделения вируса из крови, постановки реакции нейтрализации

в опытах на мышках, в культуре ткани и реакции связывания комплемента.

Лечение обеспечивается противэнцефалитным гамма-глобулином. Применяют также сыворотку «Диаферм 3», получаемую гипериммунизацией лошадей.

**Профилактика.** Болезнь характеризуется природной очаговостью. Зоны природной очаговости охватывают большие территории РСФСР, Казахстана, Белоруссии, Украины и других республик. В природных очагах 4—12% клещей заражены вирусом энцефалита.

Наряду с типичной и легкой формами энцефалита у людей довольно часто встречается состояние бессимптомной инфекции, приводящей к выработке иммунитета.

От человека, больного клещевым энцефалитом, ни люди, ни клещи, ни животные не заражаются.

Борьбу с клещевым энцефалитом проводят путем ранней диагностики, госпитализации больных, защиты людей от нападения клещей, уничтожения клещей, особенно на домашних животных, кипячения молока. Обработка местности (лес, кустарники и др.) 10% дустом ДДТ, гексохлорциклопексаном, хлорофосом должна проводиться в течение 2—3 лет подряд.

Специфическую профилактику осуществляют при помощи вакцины, приготовленной из вируса клещевого энцефалита, пассированного на клетках фибробластов куриных эмбрионов. Ее обезвреживают формалином и высушивают в замороженном состоянии под вакуумом.

Хороший результат дает индивидуальная профилактика — введение противэнцефалитного гамма-глобулина в дозе 1,5—3 мл.

Разновидностью клещевого энцефалита является шотландский энцефаломиелит овец (человек маловосприимчив, переносит заболевание в легкой или бессимптомной форме), австралийский энцефалит, энцефаломиелит мышей.

### ВИРУС ЯПОНСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В 1934 г. М. Хаяши установил вирусную природу японского энцефалита.

Размер вируса 20—30 мкм. В 1938 г. было доказано, что этот энцефалит передается через укусы комаров *Culex*, *Aedes*. Резервуаром виру-

са служат крысы, а также многие виды теплокровных животных, птицы из семейства воробьиных. Болезнь встречается в Японии, Корее, Китае, на о. Тайвань, Филиппинах, в Приморском крае Дальнего Востока.

Японский энцефалит проявляется глубоким поражением центральной нервной системы, особенно мозгового ствола и базальных ядер головного мозга. Летальность весьма высокая. В Японии она достигала 60%, во время эпидемических вспышек на Дальнем Востоке (Приморский край) составляла 25—53%.

Выздоровление завершается выработкой прочного иммунитета. Осложнений в виде параличей, наблюдаемых при клещевом энцефалите, не отмечается.

Как было установлено, японский энцефалит протекает не только в виде тяжелых форм, но и легких и даже бессимптомных, которые сопровождаются накоплением антител в крови людей, проживающих в эндемических районах.

Японский энцефалит встречается на территории СССР в безлесных малозаселенных местностях с большим количеством озер и болот. В эндемических очагах происходит непрерывная циркуляция вируса среди животных и комаров. Зараженные комары сохраняют вирус в течение всей жизни. У них доказана трансвариальная передача вируса. При температуре 27—30° в организме комара накапливается большое количество вируса; при укусе комар мышинных доз; при температуре ниже 20° развитие вируса в теле комара задерживается.

Для японского энцефалита характерна природная очаговость и сезонность (август — сентябрь).

С целью лечения применяют противоязвенную сыворотку.

Профилактику обеспечивают мероприятиями по защите людей от укуса комаров и проведением иммунизации.

#### ВИРУСЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДОК

Возбудитель дальневосточной геморрагической лихорадки

Вирус открыт А. А. Смородинцевым и сотрудниками на Дальнем Востоке в 1939—1941 гг. Он патогенен для

кошек и некоторых видов мышевидных грызунов. Предполагают, что резервуаром вируса являются полевки, мыше-малютки, полевая мышь, крысы. Вероятными переносчиками считают клещей и блох, паразитирующих на этих животных. Болезнь встречается в восточных районах СССР, у человека она протекает с явлениями лихорадки и геморрагического нефрозо-нефрита. Специфическая терапия и профилактика не разработаны.

#### Возбудитель крымской геморрагической лихорадки

Вирус открыт в 1944 г. М. П. Чумаковым. Он сохраняется в 40% глицерине и на холоду. К вирусу восприимчивы кошки и обезьяны (макаки резус), у которых заболевания сопровождаются множественными кровоизлияниями. Впоследствии было доказано, что геморрагические изменения могут быть воспроизведены у белых мышей и молодых кроликов.

Заболевания у человека сопровождаются лихорадкой, нарушением кровообращения с множественными кровоизлияниями в органы и полости тела (в полость желудка и кишечника), очаговыми кровоизлияниями в легкие и геморрагической сыпью на коже.

Диагностику болезни проводят по клиническому и эпидемиологическим данным, выделением вируса, заражением куриных эмбрионов, котят, постановкой реакций нейтрализации и связывания комплемента.

Крымская лихорадка характеризуется природной очаговостью. Переносчики — иксодовые клещи из рода *Hyalomma* (*H. anatolium*, *H. rhipicephalum*), которые в летнее время размножаются в больших количествах. Клещи паразитируют на различных видах грызунов, птицах, домашних животных, особенно много их находили на зайцах.

Предупреждение заболевания осуществляют проведением систематического уничтожения клещей в местах возможного контакта с ними людей, зайцев, сусликов и других полевых грызунов, сжиганием сорняков, окапыванием канавками полевых станков и мест стыда, применением отпугивающих средств (диметил- и дь.сутилфталат

креолин, керосин, нефть, скипидар), защитой от нападения клещей. Иммунизацию не проводят.

#### Возбудитель омской геморрагической лихорадки

Вирус был открыт М. П. Чумаковым в 1947 г. По морфологии, фильтруемости и устойчивости этот вирус сходен с возбудителем крымской геморрагической лихорадки. Иммунологически близок к возбудителю клещевого энцефалита, шотландского энцефалита овец и некоторых других вирусов. Обладает большой адаптационной способностью к различным органам и тканям. От действия формалина не теряет своих иммунизирующих свойств. На этом принципе построено изготовление формализированных вакцин.

К вирусу чувствительны обезьяны, морские свинки, кошки, полевки, оморские свинки, кошки, которые легко заражаются при любом способе введения. В лабораториях вирус можно легко поддерживать в организме белых мышей, заражаемых в мозг, а также культивированием в куриных эмбрионах.

Вероятным резервуаром возбудителя являются мышевидные грызуны (узкочерепная полевка) и дикие животные. Переносчик — клещ *Dermacentor pictus*; вирус передается трансвариально. Природная очаговость установлена в лесостепных районах Омской области.

Человек заражается при укусе клещей. Болезнь может передаваться путем

контакта с алиментарным путем. Диагностику осуществляют по клиническим, эпидемиологическим и лабораторным данным (выделение вируса, постановка реакций нейтрализации, выявление нарастания титра антител при исследовании парных сывороток).

Терапию проводят специфической лечебной сывороткой. Общую профилактику обеспечивают защитой людей от укусов клещей, специфическую профилактику — иммунизацией вакциной из убитых штаммов вируса.

Описаны геморрагические лихорадки: тульская, ярославская, буковинская, узбекстанская, маньчжурская, аргентинская, болезнь молодых свинопасов в Швейцарии, болезнь Киаузар-

ского леса в Индии, болезнь оль-онг-ньонг в Центральной Африке и многие другие, которые отличаются по клиническому течению и эпидемиологическим особенностям.

#### ВИРУС ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ

Вирусная природа желтой лихорадки была высказана в 1881 г. кубинским ученым К. Финлеем. Вирус был открыт в 1901 г. американо-испанскими исследователями У. Ридом, Дж. Керолом, А. Агромонтом, Дж. Ласеаром.

**Морфология.** Размер вируса 12—27 мкм. Он образует включения неправильной формы в ядрах нервных клеток и клеток печени.

**Культивирование.** Вирус развивается в мозговой ткани белых мышей и обезьян макак резус. Он также репродуцируется в культуре ткани измельченного мышинного эмбриона, в развивающемся курином эмбрионе, тестикулярной ткани мышей, в культуре ткани почек обезьян.

**Резистентность.** Вирус очень устойчив к низкой температуре. Он сохраняется в 50% глицерине на льду до 3 месяцев, в замороженном состоянии — более года, в высушенном виде — 12 лет; чувствителен к нагреванию — погибает при температуре 55—65° в течение 10 минут, весьма быстро разрушается от действия 0,5% раствора формалина и других дезинфицирующих веществ.

**Патогенность для животных.** В природно-очаговых местах возбудитель желтой лихорадки сохраняется в организме свыше 27 видов животных (обезьяны, опоссумы, гармадиллы и др.) и грызунов. Из экспериментальных животных восприимчивыми являются европейские ежи, белые мыши, обезьяны макаки резус и др. Вирус передается от одного животного к другому через комаров из рода *Aedes* и др., развивающихся в дуплах или на поверхности почвы тропических лесов. Инфицированные комары становятся заразными через 4—18 суток и сохраняют вирус в продолжение всей жизни (70—116 суток).

**Патогенез и заболевания у человека.** Желтая лихорадка передается здоровому человеку от больных через комаров *Aedes aegypti*, *Aedes simpsoni*, *Aedes calopus*, *Aedes africanus* и др.

Основным переносчиком считается *Aedes aegypti*. Природноочаговой формой люди заражаются от диких животных и грызунов через укусы комаров. Заболеваемость встречается преимущественно среди лиц, работающих в лесу. Возбудитель проникает в клетки ретикулярных лимфатических узлов, затем поступает в кровь, печень, селезенку, костный мозг. В крови людей обнаруживают вирус до 5-го дня заболевания, в дальнейшем он локализуется в лимфатических узлах. Вирус вызывает дегенерацию клеток печени, по- и жировое перерождение клеток печени, чек, селезенки, обуславливает кровоизлияние во внутренние органы (желудок, плевра, слизистая оболочка кишечника). Основными клиническими признаками желтой лихорадки являются желтуха, геморрагии и интесивная альбуминурия.

Инкубационный период составляет 3—6 суток. Болезнь характеризуется внезапным началом и протекает циклически в виде трех фаз. По тяжести болезни желтая лихорадка может протекать бессимптомно, в виде очень легких доброкачественных, злокачественных и молниеносных форм. При скоротечных формах наступает кома печеночного или уремиического характера, приводящая к летальному исходу. Из осложнений могут быть абсцессы, паротиты, пневмонии, множественные поражения кожи, иногда гангрена, миокардит.

**Иммунитет** связан с наличием вируснейтрализующих антител в крови, которые образуются на 5-й день болезни. С течением времени титр антител снижается, но на низком уровне они сохраняются много лет после заболевания.

**Лабораторная диагностика.** Производят выделение вируса от больных, определение специфических антител в крови больных и переболевших, гистологические исследования печени в летальных случаях. Для выделения вируса заражают белых мышей в мозг кровью больных, взятой в первые 5 дней лихорадки. При наличии вируса в крови у зараженных белых мышей через 7—20 суток развиваются симптомы энцефалита. Для обнаружения вируснейтрализующих антител ставят реакцию нейтрализации, реакцию торможения гемоглолитинации, реакцию связывания комплемента.

**Лечение.** Специфической терапии нет. Рекомендуется постельный режим, тщательный уход, введение глюкозы, глюконата кальция, витаминов, переливание крови, плазмы.

**Профилактика.** К общим мероприятиям относится истребление комаров, защита от них, дезинсекция всех видов транспорта, прибывающего из эндемических районов. Однако наиболее эффективной мерой профилактики оказалась активная иммунизация живой вакциной. Для прививок используют два вакцинных штамма: американский и французский. Благодаря широкому применению французской вакцины заболеваемость в Экваториальной Африке почти полностью ликвидирована. Однако, несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, очаги желтой лихорадки имеются в Южной Америке и Западной Африке. Заболеваемость желтой лихорадкой стала возрастать. С 1962 по 1969 г. заболели 500 000 человек и умерли 30 000. Европа, Азия и Австралия свободны от желтой лихорадки.

### ВИРУС ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

Вирусная этиология болезни была установлена в 1907 г. Р. Эшберном и К. Крайгом. Размер вируса 20—30 мкм. Возбудитель, адаптированный к организму мышей путем последовательных внутримозговых заражений, хорошо развивается в курином эмбрионе. Вирус содержит два антигена: термолabile и термостабильный. Термолabile антиген вызывает групповую реакцию связывания комплемента с вирусом желтой лихорадки, японского и западнонильского энцефалитов.

При температуре  $-70^{\circ}$  и в высушенном состоянии вирус сохраняется до 5 лет, в сыроворотке больных при комнатной температуре

остаётся жизнеспособным до 2 месяцев. Под действием света возбудитель погибает очень быстро. Он неустойчив к нагреванию. В слабых разведениях желчи (1:10, 1:15) инактивируется за 5 минут, разрушается ультрафиолетовыми лучами и 0.05% раствором формалина.

Для лабораторных животных вирус мало патогенен. Адаптированный вирус вызывает гибель белых мышей, у которых развиваются параличи. У морских свинок отмечается состояние вирусемии. При заражении обезьян никак резко обычно наблюдается легкая форма заболевания.

Вирус обладает токсическим действием. Он поражает нейроны головного и спинного мозга, вызывает дегенеративные изменения клеток печени, почек, сердца, геморрагические поражения эндотелия, перикарда, слизистой оболочки желудка, кишечника, брюшинно-центральной нервной системы, мышц, кожи. Глубокие нарушения обнаруживаются в мелких кровеносных сосудах (набухание эндотелия, периваскулярный отек и инфильтрация одноклеточными клетками).

Источник болезни — больные люди. Возбудитель в крови больных появляется в последние сутки инкубационного периода. Заражение происходит при укусе комаров *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* и др. Комар, насосавшись крови больного, способен передавать вирус через 8—12 дней при температуре внешней среды  $22^{\circ}$ , при  $16^{\circ}$  возбудитель в организме комара не развивается. Зараженность комаров сохраняется в продолжение 174 суток.

Инкубационный период при лихорадке денге колеблется от  $2\frac{1}{2}$  до 15 дней, в среднем 5—8 дней. Болезнь довольно часто начинается внезапно с озноба, головной боли, сильных болей в суставах и мышцах, в области глазных яблок, высокой температуры ( $39-40^{\circ}$ ). Лицо становится багровым, склеры инъецированы, у ряда больных появляется сыпь в виде эритемы. Через 1—4 суток наступает ремиссия. Температура тела падает, появляется обильный пот. После этого развивается второй приступ, характеризующийся повышением температуры тела и основными симптомами первого приступа. На теле появляется макуло-папулезная или скарлатиноподобная сыпь, которая удерживается не более 3—4 дней. Общая продолжительность болезни 4—5 дней.

Кроме типичной клинической картины, наблюдаются легкие и тяжелые формы болезни с коматозными явлениями, бредом, судорогами и слизисто-кровянистым поносом. Летальность невысокая.

К осложнениям относятся менингиты, полиневриты, отиты, паротиты, лимфадениты, инфекционные психозы, кератиты.

Перенесение болезни сопровождается выработкой иммунитета, который продолжается 2—6 месяцев.

Распознавание болезни на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. В первые дни болезни вирус выделяют из крови, которой заражают мышей-сосунков (в мозг), ставят реакции связывания комплемента и нейтрализации.

Специфической терапии нет. Применяют симптоматическое лечение: обильное питье, внутривенное введение 10% раствора глюкозы, пирамидон, препараты железа, витамин С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>.

Лихорадка денге эндемична для районов с тропическим и субтропическим климатом.

Предупреждение лихорадки денге сводится к изоляции больных, исключению доступа к ним переносчика, истреблению комаров, защите от их укусов. В целях предотвращения заноса инфекции в страны, где этой болезни нет, проводится карантинные мероприятия. Специфическая профилактика находится в стадии разработки.

### ВИРУС МОСКИТНОЙ ЛИХОРАДКИ

Возбудитель был открыт Р. Дерром, К. Францем и С. Тауссиг в 1909 г.

Размер вируса 20—40 мкм, он разрушается при температуре  $56^{\circ}$  через 10 минут, сохраняется в глицерине до 2 недель, сохраняется в животном к вирусу дель. Лабораторные животные к вирусу дель чувствительны. Вирус можно выращивать на хорионаллантоисной оболочке куриных зародышей, в культуре тканей.

На побережье Средиземного моря, в некоторых провинциях Индии, в Африке, Центральной и Южной Америке, Крыму, на Кавказе, в Одесской области, Молдавии и Средней Азии болезнь описана под названием «лихорадка паппатачи». Она характеризуется лихорадкой, болями в области лба и орбит,

### НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ ВИРУСЫ ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕПАТИТА

Инфекционный гепатит известен очень давно. Он описывался под различными названиями: катаральная желтуха, паппатозный гепатит, эпидемическая желтуха и др. В 1880—1888 гг. известный русский клиницист С. П. Боткин провел глубокие исследования этой болезни и указал на ее инфекционную природу. В 1942—1944 гг. американские ученые Г. Финдли, Ф. Мак Каллум и др. в условиях второй мировой войны провели обширные опыты на волонтерах и доказали, что фильтраты фекалий, мочи и сыроворотки больных людей и носителей содержат инфекционные агенты, вызывающие типичные заболевания. В послевоенные годы в различных странах было выделено

25 возбудителей, которым приписывалась этиологическая роль в инфекционном гепатите, из них только 3 были отнесены к новым агентам, остальные оказались вирусами известных заболеваний (аденовирусы, герпеса, Коксаки, ЕСНО). Определенный интерес представляют гомовирусы, выделенные из крови больных людей У. Райтселом и др. в 1961—1964 гг. Возможно, инфекционный гепатит является полиэтиологическим заболеванием.

**Морфология.** Большинство вирусов, выделенных из крови больных инфекционным гепатитом, имеет шаровидную форму. Размер их 12—18 мкм. Они образуют внутриядерные включения в клетках печени.

**Культивирование.** Гемовирусы выделяются на постоянно растущей культуре

мышцах, жожнем в глазах, окрашенном конъюнктивы. Болезнь длится 3 дня, после чего в течение нескольких дней остается резкая слабость, разбитость. Moskitnaya lixoradka zakanchivается выздоровлением.

Переносчиком заболевания является *Phlebotomus papatasi*. Вирус в теле москита претерпевает определенный цикл развития, передается трансвагинальным путем. Moskit становится заразным на 7-й день после укуса больного человека.

Личинки москитов сохраняются в темных сырых местах, богатых органическими веществами, в норах животных. Moskity нападают на человека ночью; днем они ютятся в закрытых помещениях, развалинах, щелях.

Невосприимчивость перенесение заболевания. Однократное выработка прочного и длительного иммунитета. После повторной инфекции формируется стойкий иммунитет.

Борьба с москитами осуществляется применением ДДТ, гексахлорциклопексана, хлорофоса, а также проведением общесанитарных мер (очистка дворов и территории жилых помещений от мусора). В результате планомерных и активных мероприятий заболевания мосkitной лихорадкой в СССР сведены к единичным случаям.



туре Детройт-6 с питательной средой, содержащей раствор Игла и нефилтрованную сыворотку плода коров, на диплоидных клетках легких и первичных культурах почек человека. К культурам тканей, используемым для репродукции вирусов инфекционного гепатита, предъявляются высокие требования: клетки должны быть свободными от латентных вирусов и бактерий; в сыворотке, добавляемой к среде, должно быть исключено наличие антител и ингибиторов; исследуемый материал не должен содержать антител, ингибиторов и интерферона.

**Антигенная структура.** Вирусы в организме человека вызывают образование вируснейтрализующих и комплемент-связывающих антител. Гамма-глобулины крови людей обладают способностью нейтрализовать возбудители инфекционного гепатита.

**Резистентность.** Возбудители инфекционного гепатита обладают высокой устойчивостью. Они выдерживают нагревание до температуры 58° в течение 30 минут и инактивируются при температуре 60° в продолжение часа, не разрушаются от действия ультрафиолетового облучения, 10% раствора эфира, 0,5—1% раствора фенола, сохраняются в 1—2% растворе хлорамина до 2 часов, длительно не утрачивают своей патогенности на холоду, в глицерине, фекалиях и моче больных и носителей.

**Патогенность для животных.** Животные к вирусам инфекционного гепатита невосприимчивы. Выделены вирусы от собак, которые по характеру поражения клеток печени напоминают вирусы, вызывающие заболевания у человека. Однако идентификация вирусов человека и собак находится в стадии изучения. Животные в эпидемиологии инфекционного гепатита человека роли не играют.

**Патогенез и заболевания у человека.** При естественном заражении вирусы, попадая в пищеварительный тракт, проникают в кровь или лимфу. Возбудители обладают весьма выраженным тропизмом. Они вызывают острый диффузный гепатит, сопровождающийся поражением паренхиматозных и ретикуло-эндотелиальных элементов печени, снижением ее дезинтоксикационных функций. Отмечается нарушение пигментного и белкового обмена, снижение окисли-

тельно-восстановительной способности и увеличение некоторых ферментов сыворотки крови: альдолаз, трансфераз. Резко снижается барьерная функция печени, что влечет за собой развитие вторичных токсических явлений и проникновение вирусных и бактериальных агентов. Развиваются некробиотические процессы, приводящие к аутоиммунологическим реакциям. В связи с тем что вирусы вначале поражают желудочно-кишечный тракт, а затем и весь организм, появляется и состояние аллергии. В процесс вовлекаются также селезенка, стенка желчного пузыря, нервная и эндокринная системы.

Болезнь характеризуется желтухой, болезненностью печени, субфебрильной температурой и продолжается 15—45 дней. Существуют стертые формы болезни и здоровое носительство возбудителя.

В развитии инфекционного гепатита важное значение имеют провоцирующие факторы (нарушение питания, физические перегрузки, переохлаждение, беременность, активация латентной вирусной и бактериальной флоры).

Различают две формы инфекционного гепатита: инфекционный гепатит, передаваемый орально-фекальным путем, и сывороточный гепатит, возникающий в результате парентерального заражения. При первой форме инкубационный период 25 дней (15—45), при второй — 2—6 месяцев.

Источником инфекционного гепатита является больной человек или носитель. Заражение происходит по типу кишечных инфекций. Передача возбудителя осуществляется через воду и пищевые продукты, инфицированными больными, а также через мух. Больные и носители выделяют вирус с испражнениями и мочой. Больше половины всех заболеваний приходится на детей.

Сывороточный гепатит возникает в результате заражения при производстве различных инъекций и биологических проб (инъецирование вакцин, сывороток, лекарств, аллергенов) плохо простерилизованными шприцами и иглами, которыми вводили препараты больным или носителям.

Массовые заболевания сывороточным гепатитом были выявлены среди лиц, привитых против желтой лихорадки

живой вакциной. Так, в 1942 г. в американских войсках из 2,5 млн. привитых против желтой лихорадки инфекционным гепатитом заболело более 50 000 человек. Причиной заражения послужила сыворотка людей, содержащая вирус инфекционного гепатита, используемая для культивирования вакцинного штамма вируса желтой лихорадки в культурах тканей куриного зародыша в среде Тироде.

Летальность при инфекционном гепатите 0,5%, при сывороточном — 1—2%.

**Иммунитет.** Перенесение болезни сопровождается выработкой прочного и длительного иммунитета. В крови переболевших имеются антитела — гамма-глобулины, способные обезвреживать вирус.

**Лабораторная диагностика** производится с помощью специальных исследований: определения функциональных проб печени (билирубин и холестерин крови), постановки осадочных реакций (тимоловая, сулемовая), выявления активности альдолазы, трансаминаз и др.

Хороший результат дает установление активности трансаминаз сыворотки крови больных. Применяют также реакцию агглютинации бактерий, нагру-

## ВИРУСЫ ОПУХОЛЕЙ И ЛЕЙКОЗОВ

Как известно, вирусы вызывают ряд опухолей и лейкозов (свыше 30 заболеваний): рак почек лягушек, рак кожи тритонов, саркома жирового тела лягушек, лейкозы птиц, саркома, остеосаркома и ангиосаркома кур, миеосаркома уток, лимфоматоз, фиброма и папиллома кроликов, рак молочной железы и лейкоз мышей, опухоли мышей, крыс, хомяков, морских свинок и кроликов, вызываемые вирусом SE-полиомы, лейкозы крыс, папиллома коровы, фиброма оленей, папиллома ких овец, вакуолизирующий вирус обезьян SV<sub>40</sub>, папиллома обезьян, папиллома кожи человека, кандилома человека, папиллома гортани человека и др.

В электронном микроскопе вирусы имеют шаровидную форму и различную величину: от 30—40 (вирус папилломы кроликов и полиомы) до 220—260 мкм

женных вирусом, и реакцию связывания комплемента.

**Лечение.** Специфического лечения нет. Благоприятный эффект дает применение аскорбиновой кислоты, глюкозы, обладающей дезинтоксикационным действием. При выраженной интоксикации назначают сухую плазму, гормоны (кортизон, преднизолон и др.). Больным обеспечивают покой и определенную диету.

**Профилактика.** Инфекционный гепатит, передаваемый орально-фекальным путем, предупреждают изоляцией больных, наблюдением за контактировавшими, дезинфекцией в очагах, обезвреживанием испражнений, мочи, мокроты больных и реконвалесцентов. Профилактику сывороточного гепатита обеспечивают тщательной стерилизацией игл для взятия крови, производства прививок, биологических проб (реакций для выявления аллергического состояния), парентеральных введений лекарственных препаратов, а также специальной обработкой донорской крови. С профилактической целью рекомендуют вводить гамма-глобулин, который вместе с вирусом вызывает пассивно-активный иммунитет.

(вирус фибромы кроликов). Состоят из нуклеотида, окруженного многослойной оболочкой. В отношении культуральных и других свойств сходны с известными вирусами.

**Бородавки инфекционные** (У. Холме, 1948) вызываются вирусом, образующим сферические тельца размером 53—58 мкм. При этом заболевании можно обнаружить эозинофильные внутриядерные включения. Заражение происходит в результате непосредственного контакта с больным и через общие предметы: спортивные принадлежности, инструментарий общего пользования. Инкубационный период длительный — 4—5 месяцев. Имеются разновидности клинического проявления бородавок (плоские обыкновенные, остроконечные кандиломы). Заболевания встречаются повсеместно, чаще среди детей и юношей. Лечат прижиганием ляписом, а также назначением внутрь метионина.

**Вирус контагиозного моллюска** (У. Холме, 1948) образует внутриклеточные ацидофильные включения. У человека он вызывает развитие мелких плотных полусферических узелков, из которых при выдавливании выделяется белая кашицеобразная масса, содержащая оvoidные тельца («моллюсковые тельца»). Узелки возникают на половых органах, в области лобка, живота и пупка у взрослых, у детей — на веках, лице, шее. В некоторых случаях узелки локализуются на губах, языке щеках.

Заражение происходит в результате контакта с больными половым или бытовым путем. Животные не болеют. Лечат заболевание удалением пинцетом содержимого узелков с последующим смазыванием кисты 10% раствором йодной настойки или 10% раствором азотнокислого серебра.

Профилактику осуществляют проведением санитарно-гигиенических мероприятий: запрещение до полного излечения половых сношений с больными, бытовых контактов, пользования общими ваннами, бассейнами, общим бельем и постелью.

**Папиллома кожи человека** (Дж. Бало, Б. Карпашин, 1936) относится к отграниченной опухоли из покровного эпителия и имеет вид сосочкового разрастания. Папиллома встречается во всех органах, где есть покровный эпителий (кожа, слизистые оболочки полости рта, глотки, дыхательных и мочеполовых путей, иногда серозные оболочки). Имеются одиночные или множественные папилломы; сравнительно редко наблюдается диффузный папилломатоз слизистых оболочек гортани, мочевого пузыря или кожи, при котором поверхность поражаемых участков сплошь покрыта сосочковыми выростами.

Клиническое проявление папиллом весьма разнообразное. Одни из них в течение многих лет остаются доброкачественными и иногда самопроизвольно исчезают, другие могут принимать злокачественный характер и вызывать стеноз дыхательных путей, афию при локализации процесса в голосовых связках, кровотечение, приводящее к малокровию, изъязвление (при папилломе мочевых путей), разрастание в соседние органы (при папилломе яичников). В ряде случаев папилломы

кожи и слизистых оболочек превращаются в злокачественные новообразования, и поэтому их рассматривают как предраковое состояние.

Вирусы папиллом животных и человека в антигенном отношении различны. Перекрестного иммунитета между разными вирусами папиллом нет. В опытах на добровольцах была установлена возможность заражения бесклеточными фильтратами папиллом здоровых людей, что подтверждает вирусную этиологию этих заболеваний.

Лечение папиллом проводят хирургическим путем, рентгенотерапией и химиопрепаратами. При папилломе гортани в качестве дополнительных средств рекомендуют внутривенное вливание новокаина, смазывание гортани антиверруцином, подофиллином, жидкостью Гордеева, экстрактом чистотела. При асфиксии производят трахеотомию.

В этиологии злокачественных опухолей и лейкозов наряду с физическими и химическими агентами большое значение придается вирусам.

Изменение генетической структуры клеток предполагают связано с латентными вирусами, обладающими онкогенными свойствами. Под влиянием вирусов происходит трансформация определенных групп клеток.

Онкогенные вирусы могут поражать животных разных видов и классов. Вирусы мышинных лейкозов индуцируют лейкозы у кур и хомяков, вирус полиомы вызывает опухоли разнообразной структуры у 7 видов животных, вирус куриной саркомы Рауса оказался патогенным для мышей, морских свинок, кроликов, обезьян; он вызывает также неопластическую трансформацию фибробластов человека в культуре тканей.

Описано более 15 штаммов вирусов, вызывающих лейкозы у мышей, которые эффективно нейтрализуются специфическими антисыворотками.

Имеются убедительные данные о вирусной этиологии лейкозов домашних и сельскохозяйственных животных. Отмечается очаговость в появлении лейкозов и их распространению по типу других инфекционных заболеваний. В тканях, органах и молоке больного скота обнаружены вирусные агенты, аналогичные вирусам лейкоза грызунов. Лейкозы передаются посредством контакта больных животных со здоро-

выми, через молоко, яйца, со спермой, через укусы членистоногих.

В ряде стран установлен параллелизм между заболеваемостью среди животных и людей, что дает основание рекомендовать меры борьбы с лейкозом крупного рогатого скота как с инфекционным заболеванием. Лейкозные вирусы, вероятно, могут вызывать заболевание у человека при условии высокой концентрации возбудителя и определенном состоянии предрасположение (наследственное ослабление иммунных сил и др.). У взрослых людей имеется более прочный иммунитет, у детей он отсутствует, поэтому они чаще заражаются и заболевают.

Причиной рака, возможно, являются точечные мутации или трансформации, вызываемые физическими, химическими и биологическими агентами. Известно около 4000 канцерогенов, которые выводят клетки из подчиненных механизмов, регулирующих клеточный рост. Нарушение регуляции клеток увеличивается с возрастом. После 60 лет повышается процент смертности от рака. Наиболее уязвимыми являются клетки печени, легких, крови, которые быстро обновляются.

В связи с изменением биосферы и увеличением концентрации канцерогенных

веществ, под влиянием которых активируются латентные (онкогенные) вирусы, заболеваемость раком значительно возросла. Ежегодно более 5,5 млн. человек заболевают и 3,5 млн. погибают от этой болезни.

Исходя из вирусогенетической теории злокачественных опухолей, делаются попытки специфического воздействия на нуклеиновые кислоты вирусом: подавление синтеза белка с помощью пуromина, создание условий, препятствующих «сборке» вирусных частиц из молекул нуклеиновой кислоты, применение препаратов (митрамицин, стрептонигрин), нарушающих двойные связи ДНК, иммунопрессоров (имунран и др.), которые вызывают исправление прямых мутаций и восстановление раковых клеток в нормальные, использование кейлонов, приостанавливающее рост раковых клеток. Выраженным противоопухолевым действием обладает хлорбутан, применяемый для лечения хронического лимфолейкоза или лимфогранулематоза. С большим успехом испытан интерферон на животных, больных различными видами рака. Он вызывал полное исчезновение опухолей. Если рак человека действительно является болезнью вирусной природы, появляется перспектива его эффективного лечения.

## ДРУГИЕ ВИРУСЫ

С каждым годом возрастает число открываемых вирусов. Так, например, в настоящее время изучены вирусы слюнных желез мышей, крыс, морских свинок, норки, хомяков, обезьян, серебристо-черных лис и человека. Они вызывают анемию, эритробластемию, тромбоцитопению, петехии и экхимозы на коже и слизистых оболочках, гепатоспленомегалию и другие заболевания. Эти заболевания близки к тем, что наблюдаются у новорожденных, обусловленной резус-несовместимостью. У новорожденных желез заканиваются болезнями слюнных желез. При патогистологических исследованиях обнаруживаются внутриклеточные включения в клетках слюнных желез.

Выявлены вирусы врожденных пороков развития, обуславливающие высокий процент смертности. Врожденные пороки могут быть вызваны вирусами краснухи, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита и др. Представляет определенный интерес выделение вируса из почек обезьян (SV<sub>10</sub>), который обладает в эксперименте способностью

вызывать образование опухолей. Его обнаруживали в культурах тканей, используемых для культивирования вируса полиомиелита, в живой и убитой вакцине против полиомиелита; сейчас эти культуры тканей не применяются в производстве вакцинных препаратов.

Благодаря быстрому развитию вирусологии практическая медицина получила новые и очень эффективные вакцинные препараты против полиомиелита, эпидемического паротита, кори и других заболеваний. В настоящее время вирусологи придают такие важные проблемы, как структура вирусов, их взаимодействие с клетками и свойствами тканей, синтез вирусных нуклеопротеинов, механизм репродукции вирусов, патогенез и клиника вирусных заболеваний, изучение механизмов иммунитета и паратов, изучение механизмов иммунитета и его воспроизведение с целью специфической профилактики. Большое внимание уделяется изучению латентных и опухолевых вирусов, смешанных вирусно-бактериальных инфекций.

## ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

Морфология, строение и классификация грибов даны в общей части (см. стр. 19, 38).

Ферментативные свойства многообразны и непостоянны, растворимых токсинов не продуцируют.

### АСПЕРГИЛЛЫ

К патогенным и условно патогенным видам *Aspergillus* (Микель, 1729) относят: *A. fumigatus*, *A. candidus*, *A. roseus*, *M. flavus*, *A. niger* и др. Описано более 40 видов, выделенных у больных различными клиническими формами аспергиллеза.

У человека они вызывают поражение легких, бронхов, роговицы глаза, паружного слухового прохода и других органов и тканей. Заболевания чаще встречаются у мукомолов, тряпичников, чесальщиков волос.

### ПЕНИЦИЛЛЫ

Более 30 видов *Penicillium* (Х. Линк, 1809) являются патогенными для человека. Они вызывают пенициллезы — поражение кожи, ногтей, уха, верхних дыхательных путей и легких (псевдо-

туберкулез), а также генерализованную инфекцию с образованием очагов во внутренних органах. К патогенным видам принадлежат: *P. minutum*, *P. citroroseum*, *P. linguae*, *P. glaucum*, *P. album*.

### МУКОРОВЫЕ ГРИБЫ

Свыше 15 видов *Mucor* — *M. mucedo* (К. Линней, 1764), *M. gasemosus*, *M. eximiosus* и др. — могут вызывать мукоромикозы: поражения легких, по клинической форме сходные с туберкулезом (псевдотуберкулез), кератиты, отомикозы, вульвовагиниты, гуммы кожи, псевдотуберкулез печени.

Лабораторную диагностику аспергил-

лезов, пенициллезов и мукоромикозов проводят путем микроскопического исследования гноя и посева его на простые питательные среды или на среду Сабуро и культивирования при температуре 25—28°.

Для лечения применяют нистатин, йодистые препараты, при хронических формах — аутовакцины.

### ВОЗБУДИТЕЛИ ПОВЕРХНОСТНЫХ И ГЛУБОКИХ МИКОЗОВ

Споротрихум — *Sporotrichum* (Шенк, 1898) имеет септированный мицелий. От гиф отходят боковые ветви, по бокам и на концах которых одиночно или группами располагаются конидии (рис. 135). Споротрихум растет на обычных средах (рН 6,5) и лучше на среде Сабуро при температуре 25—28°. Рост медленный. Колонии кожистые, пушистые, гладкие или мозговидные, довольно часто пигментированные.

Возбудитель проникает через кожные ссадины в подкожную клетчатку и лимфатические узлы, образует мелкие гуммы в глотке, гортани, мышцах, синовиальных оболочках, напоминающие сифилис, туберкулез, а также вызывает абсцессы костей, суставов, мышц и внутренних органов.

Лабораторную диагностику проводят путем микроскопического исследования патологического материала (гноя, срезы или биопсии), взятого у больного. При положительном результате обнаруживают грамположительные грибы в виде оvoidных тел с размерами 1 × 2—1 × 3 мк.

Посевом материала на среду Сабуро выделяют чистую культуру.

В сыворотках больных выявляют агглютинины в титре 1 : 200—1 : 500, а также преципитины, опсонины и комплексобразующие антитела.

Введение в кожу экстрактов из культур гриба у больных вызывает местную аллергическую реакцию. Споротрихум патогенен для животных. При подкожном введении мышам, крысам, морским

свинкам у них развиваются гранулематозные поражения внутренних органов.

Споротрихум широко распространен во внешней среде, он встречается в пыли, на растениях, коже людей и животных, различных предметах.

Лечение проводят йодистыми препаратами, вакцинами, аутовакцинами, рентгеновыми лучами. Антибиотики и сульфаниламиды не дают эффекта. Положительный результат получен от применения бациола (сульфатнокарбамид, фонтамид).

Профилактика споротрихоза не разработана. Рекомендуется соблюдение санитарно-гигиенического режима (содержание в чистоте тела и предупреждение травм кожи и слизистых оболочек).

Возбудители кандидамикоза. К ним относятся дрожжеподобные грибы из рода *Candida* (М. Беркхаут, 1923). Они представляют собой одноклеточные организмы (рис. 136), размножающиеся почкованием; конидий и аскоспор не образуют, истинного мицелия не имеют, псевдомицелий лишен оболочки и перегородок, возникает путем последовательного или конечного почкования.

Наибольшее значение в патологии человека в последнее время имеют кандидамикозы, вызываемые *C. albicans* и *C. tropicalis*. Около 20 видов из рода *Candida* являются патогенными для человека. У человека эти грибы находятся на коже, слизистых оболочках ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов. Они встречаются на фруктах, овощах и других пищевых продуктах, в сточных водах бань, в промывных водах столовых, буфетов, на посуде и разнообразных предметах.

Заболевание кандидамикозами происходит при ослаблении организма и неблагоприятных условиях внешней среды (повышенное увлажнение, мацерация кожи, длительный контакт во время работы с фруктами и овощами, со держащими сахар, и многие другие факторы). Инфицированные вайны, рез плохо дезинфицированные ванны. Болезнь наблюдается у кондитеров, банщиков, а также у ослабленных детей.

Большое значение приобретают кандидамикозы, связанные с продолжительным применением антибиотиков (пени-

циллины, пенициллиноподобные препараты, хлортетрациклин и др.), обуславливающих глубокие нарушения симбиоза нормальной микрофлоры и приводящих к дисбактериозу.

Состояние дисбактериоза способствует интенсивному размножению и распространению некоторых сочленов обочечки кишечника, слизистых оболочек, кожи и переходу их из сапрофитического состояния в условно патогенное.

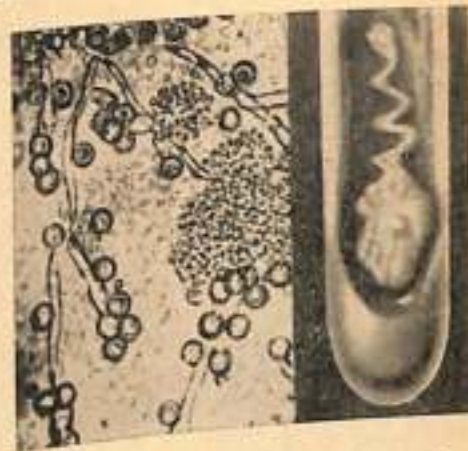


Рис. 136. Мицелий и характер роста *Candida*.

генные и патогенные формы. Развиваются местные и общие поражения. Дрожжеподобные грибы поражают межпальцевые пространства рук и ног, паховые и подмышечные складки, слизистые и околоногтевые валики, слизистые оболочки губ и углов рта, язык, зев, пищевод, иногда влагалище с образованием белых пленок.

При кандидамикозах поражаются также желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, мочеполовая и нервная системы. Отмечены кандидамикозные поражения печени, желчных путей, поджелудочной железы, костей. В ряде случаев возбудитель кандидамикоза вызывает септический процесс, протекающий хронически и характеризующийся поражением почек, легочной ткани, печени и других органов.

К возбудителям глубоких бластомикозов принадлежат грибы из рода *Blastomyces*, *Cryptococcus* и др.

*Blastomyces dermatitidis* (Т. Джеккрафт, У. Стокс, 1898) при микроскопической культуре имеет вид крупных поч-

кующихся клеток; мицелий у него сегментированный, ветвящийся, с конидиями по бокам. На кровяном агаре при температуре 37° образуют белые, влажные, сальные, мягкие, морщинистые колонии дрожжевого типа, а на среде Сабуро при температуре 25° — белые пушистые колонии (рис. 137), которые затем становятся коричневыми.

У человека возбудитель вызывает глубокий (североамериканский) blastomycosis типа Джилкрайста, характери-

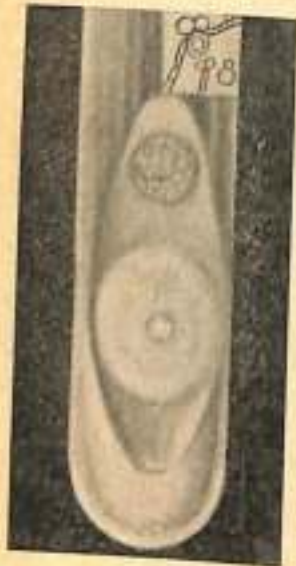


Рис. 137. Мицелий и колонии *Blastomyces dermatitidis*.

зующийся хроническим течением и поражением кожи лица, рук, ягодиц. Сравнительно редко поражаются внутренние органы.

*Blastomyces brasiliensis* представляет собой крупные клетки с множественными почками на поверхности; на кровяном агаре образует дрожжевидные и церебриформные колонии. На агаре Сабуро развивается с образованием белых, бархатистых колоний, которые позднее становятся выпуклыми, бугристыми и коричневыми.

У человека возбудитель вызывает южноамериканский blastomycosis, который относится к тяжелым хроническим заболеваниям с гранулематозным поражением кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов.

*Cryptococcus neoformans* (Сав-Феличе, 1894) — это круглые и овальные дрожжевые клетки с 1—2 почками, часто окруженные капсулой. На среде

Сабуро образуют сметанообразные колонии, которые вначале бывают белыми, затем становятся кремовыми и коричневыми.

В гною, мокроте, спинномозговой жидкости и тканях больных людей обнаруживают круглые и овальные дрожжевые клетки размером 5—20 мк в диаметре, имеющие по одной почке, окруженные широкой капсулой.

У человека возбудитель вызывает глубокий системный хронический (европейский) blastomycosis типа Буссе — Бушке. Поражаются легкие, кишечник, кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы, костная система, мозг и мозговые оболочки. Летальность очень высокая. Заболевание встречается среди сельскохозяйственных рабочих, свинопасов, скотоводов не только в Европе, но и в Америке.

Лабораторная диагностика blastomycosis включает микроскопию, изучение культуральных, биохимических и патогенных свойств выделенных грибов, а также постановку реакции агглютинации, связывания комплемента, аллергических проб.

Для успешного лечения blastomycosis и кандидамикозов необходимо устранить дисбактериоз путем отмены антибиотиков широкого спектра действия и назначать специальные антибиотики (нистатин, неомидин, кандидидин), сульфадимезин, фильтрат двухсуточной культуры из грибов рода *Candida*, вакцинотерапию, рекомендовать полноценное питание с достаточным количеством витаминов, восполнить недостающие гормоны. Для лечения поверхностных кандидамикозов назначают 1—2% раствор йода, полоскание теплым 10% раствором углекислого калия, смазывание 10% борным вазелином, 1% спиртовым раствором Люголя на глицерине, промывание 2% раствором бикарбоната натрия и другими антисептическими препаратами.

Для лечения висцеральных кандидамикозов рекомендуют вливание йодистых препаратов, антибиотикотерапию (нистатин, леворин), иммунотерапию (поливалентные, моновалентные и ауто-вакцины из грибов рода *Candida*, убитых прогреванием при температуре 70° в течение часа).

Профилактика blastomycosis, кандидамикозов и сходных с ними заболеваний состоит в проведении общесанитарных предупредительных мероприятий (своевременное выявление больных, изоляция и лечение их, устранение факторов, способствующих проникновению заболеваний в коллективы, особенно в детские учреждения), тщательном соблюдении мер личной

профилактики и режима питания. Большое значение имеет обеспечение организма витаминами, санация зубов, гигиеническое содержание полости рта, удаление чрезмерной влажности и мацерации, недопущение применения неэффективных антибиотиков широкого спектра действия, укрепление физического состояния организма.

## ДЕРМАТОМИЦЕТЫ

Из большой группы дерматомицетов наибольшее значение имеют возбудители фавуса, трихофитии, микроспории, эпидермофитии.

**Возбудитель фавуса** — *Achorion schoenleinii* (Н. Шенлейн, 1839) — отличается тем, что концы мицелия, канделябр, имеют форму рогов оленя, канделябры, булаву. Размножаются при помощи хламидоспор; в мучнистых культурах по бокам мицелия хорошо выражены алейрии (алеироспоры, образующиеся путем цитоплазматической конденсации мицелия).

При культивировании на среде Сабуро образуются сухие, морщинистые, куполообразные, сморчковидные колонии (рис. 138) серо-желтого или коричневого цвета с восковидной и мучнистой поверхностью.

**Возбудитель трихофитии** — *Trichophyton violaceum* (Д. Груби, 1843; Р. Сабуро, 1902) — характеризуется наличием тонких, коротких, ветвящихся сегментированных нитей мицелия, расположенных под прямым углом; в старых культурах мицелий более широк, четкообразный, содержит хламидоспоры. На среде Сабуро растет с образованием куполообразных, кожистых, матовых колоний (рис. 139) с влажной и нередко блестящей поверхностью; колонии могут быть гладкие и морщинистые, с радиальными бороздками; по цвету колонии бывают фиолетовыми, черными, розовыми, малиново-красными.

**Возбудитель микроспории** — *Microporum lanosum* (Д. Груби, 1844; Р. Сабуро, 1907) (рис. 140) — в культурах на питательной среде имеет вид крупных остроконечных вереток с 5—12 камерами и зубчатой оболочкой; мицелий у него имеет ракетобразный вид. На

среде Сабуро образуются белые или слегка желтоватые пушистые колонии, иногда с радиальными или концентрическими бороздками.

**Возбудитель эпидермофитии Кауфмана — Вольфа** — *Epidermophyton Kaufmann-Wolf* (Кебнер, 1864; Пристли, 1917) — обладает длинным и сегментированным мицелием, имеет круглые алейрии, расположенные скоплениями и по бокам мицелия, содержит немного спиралей, завитков и тупоконечных вереток. На питательной среде растет с образованием высокопушистых белоснежных колоний с ровной и куполообразной поверхностью. Довольно часто появляется порошкообразный гипсовидный налет; наблюдается желтоватая и розоватая окраска пушка.

**Возбудитель эпидермофитии — Ери** — *Epidermophyton inguinale* (Р. Сабуро, 1910) — имеет сегментированный мицелий (рис. 141), много вереток, расположенных группами по 5—7 штук на одной нити в виде пучка бананов. В культуре образует бархатисто-мучнистые складчатые и бугристые колонии желтоватого, иногда зеленоватого цвета.

Ферментативные свойства у дерматомицетов разнообразны и в большинстве своем непостоянны; вследствие этого данные биохимических свойств не могут быть использованы в лабораторной диагностике.

Растворимых токсинов дерматомицеты не продуцируют. Они содержат эндотоксины и образуют аллергены, вызывающие состояние повышенной чувствительности организма и особенно кожи.

Антигенная структура изучена слабо. Дерматомицеты не обладают видо- и типоспецифическими антигенными свойствами. У них часто обнаруживаются

групповые серологические реакции, которые выявляются реакцией связывания комплемента.

В пораженных волосах дерматомицеты сохраняются до 4 лет, в чешуйках — более 6 месяцев. Относительно устойчивы к действию температуры и химических веществ, обезвреживаются кипячением в течение 15—30 минут.

Зовании вещами больных (полотенца, одежда, головные уборы, головные шапки, гребешки, спортивный инвентарь и т. д.). Заболевания встречаются sporadически. Среди населения с низким санитарным уровнем жизни могут возникать вспышки.

У человека при фавусе поражаются волосы, кожа головы (с выпадением

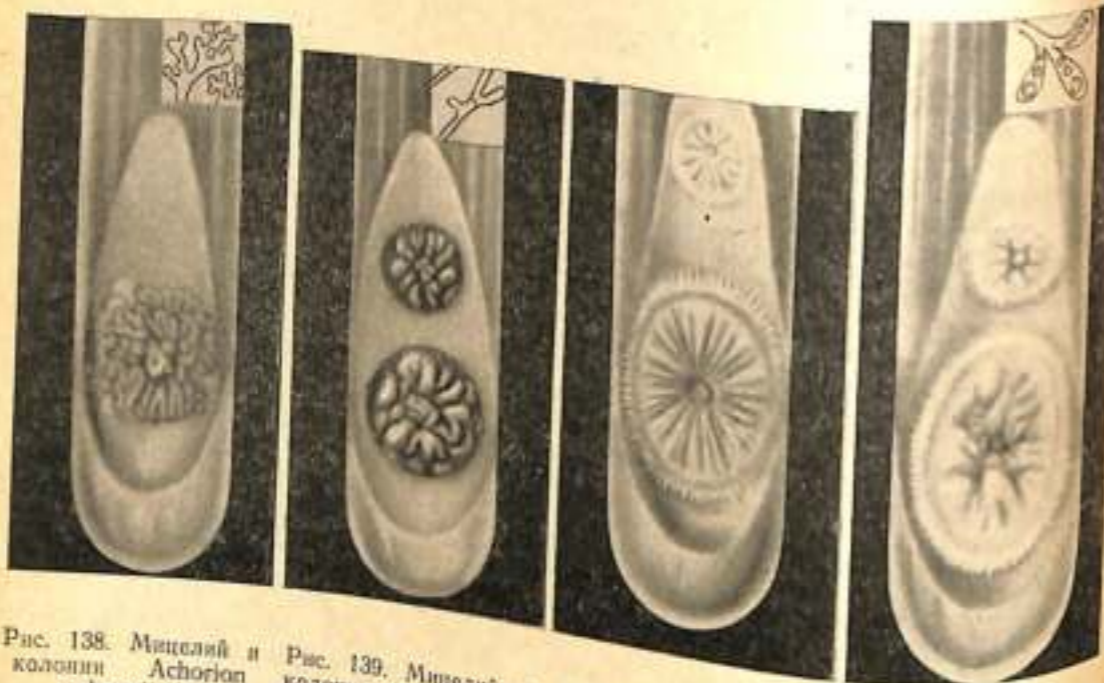


Рис. 138. Мицелий и колонии *Achorion schoenleinii*.

Рис. 139. Мицелий и колонии *Trichophyton violaceum*.

Рис. 140. Мицелий и колонии *Microsporum lanosum*.

Рис. 141. Мицелий и колонии *Epidermophyton inguinale*.

Дерматомицеты подразделяют на антропофильные, поражающие только организм человека (*Trichophyton violaceum*, *Microsporum ferrugineum*, *Achorion schoenleinii*), и зоофильные, паразитирующие в организме человека и животных (*Trichophyton gypsum*, *Microsporum lanosum*, *Trichophyton faviforme*). Дерматомикозом значительно чаще поражается младенец и реже — взрослые животные.

**Патогенез и заболевания у человека.** Источник заболевания — больные люди и животные (кошки, собаки, лошади, рогатый скот и др.). Заражение происходит в результате непосредственного контакта здоровых людей с больными в семье, местах общего пользования (парикмахерские, бани, бассейны, душевые установки, прачечные), при поль-

волос), ногти. Пораженные волосы становятся серыми, теряют блеск и эластичность, на коже головы образуются желтого цвета щитки, которые сливаются в сплошную корку, нередко с мышиным запахом. Поражение ногтей начинается со свободных краев в виде пятен желтого цвета, ногти становятся тусклыми, утолщенными, хрупкими, легко расслаиваются и крошатся.

Для трихофитии характерно поражение волосистой части головы, а также кожи кистей, ногтей. Волосы обламываются у поверхности кожи, причем в фолликулах заметны их остатки, которые выглядят как плохо выстриженные или имеют вид черных точек. Гриб располагается как внутри, так и вне волос. На коже появляются розоватокрасные чешуйчатые пятна.

При микроспории поражаются волосы, кожа, редеют ногти. На коже образуются лишайвидные очаги, волосы обламываются беловатыми чехлами. Гриб проникает внутрь волоса и располагается на всем его протяжении.

Эпидермофития проявляется поражением кожи, стоп, кистей, ногтей. Волосы не поражаются. Воспаление кожи сопровождается образованием экзематозных очагов, утолщений и трещин ногтей. Вторичные высыпания (эпидермофитиды) имеют аллергическое происхождение.

1. Микроскопическое исследование. Пораженный волос или чешуйки помещают на предметное стекло в каплю 10—20% раствора едкого калия или едкого натра, препарат слегка подогревают до появления паров, затем покрывают покровным стеклом и микроскопируют при малом увеличении.

При фавусе грибы располагаются в виде отдельных нитей мицелия толщиной 3—5 мк, членики имеют прямоугольную форму, в толще волоса образуются пузырьки воздуха, капли жира

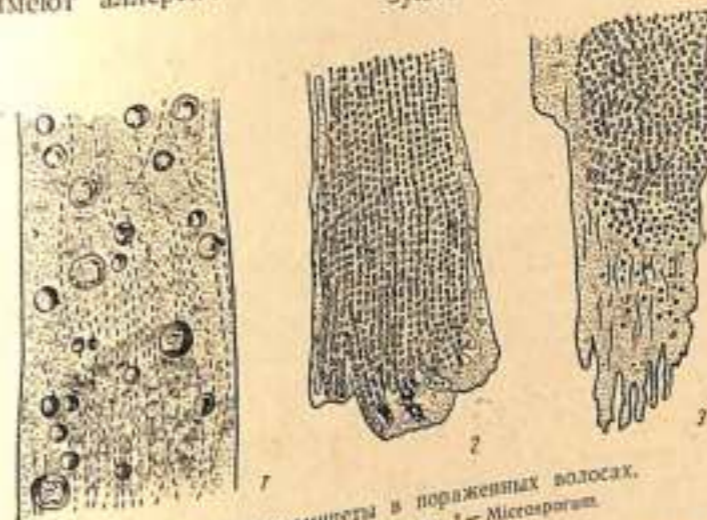


Рис. 142. Дерматомицеты в пораженных волосах. 1 — *Achorion*; 2 — *Trichophyton*; 3 — *Microsporum*.

К дерматомицетам относятся также возбудители отрубевидного лишая — *Microsporum furfur* (Ш. Робен, 1853), эритразмы — *Microsporum minutissimum* (Бурхард, 1859) и др.

Дерматомицеты могут вызывать и обширные поражения организма с явлениями сыпи на коже и лихорадкой. Генерализованные кожные высыпания называются фавидами, трихофитидами, микроспоридидами. В ряде случаев удавалось выделить грибы из крови. Сыпь по своему внешнему виду сходна с сыпью при скарлатине.

**Иммунитет.** При дерматомикозах определенное значение придает реактивности состоянию макроорганизма. Аллергию нельзя рассматривать как защитную реакцию, антитела не обладают строгой специфичностью. Постинфекционный иммунитет не обладает относительной напряженностью и является относительным.

Лабораторная диагностика осуществляется следующими методами.

(рис. 142, 1); в чешуйках кожи, ногтей хорошо видны мицелий, цепочки из спор.

При трихофитии членики гриба в пораженном волосе имеют размер 4—5 мк, расположены цепочками, заполняя сплошь луковичку волоса (рис. 142, 2). В чешуйках кожи и ногтей хорошо видны нити мицелия, которые часто бывают извитые, нередко ветвящиеся, септированные, в ногтевых чешуйках — скопления округлых спор.

При микроспории вокруг пораженного волоса образуется чехол или муфта, состоящая из округлых спор размером 2—3 мк, расположенных в виде мозаики (рис. 142, 3). Внутри волоса хорошо видны септированные дихотомически ветвящиеся нити мицелия.

2. Выделение чистой культуры производится путем посева на среду Сабуро. Материал берут после предварительной обработки пораженных участков смесью пенициллина и стрептомицина в концентрации

20 000—25 000 ЕД в 1 мл изотонического раствора поваренной соли в течение 5—10 минут. Патологический материал засевают на агар Сабуро с 2% дрожжевым лизатом и метиленовым синим, что дает возможность выделять чистые культуры фавиформного трихофитона. Засеваемый материал освобождают от сопутствующей микрофлоры предварительной обработкой в течение нескольких минут или 2% раствором антиформина, или 2—4% раствором формалина, или 2% раствором фенола, затем промывают стерильной дистиллированной водой и засевают. Для освобождения от посторонней флоры можно использовать наиболее простой метод: волос измельчают прокаленными препаратными иглами и кладут на несколько минут на нагретое предметное стекло.

В качестве вспомогательных методов ставят реакции агглютинации и связывания комплемента и воспроизводят внутрикожные аллергические пробы с

экстрактами из грибов (фавин, трихофитин, микроспорин). Внутрикожные пробы не являются строго специфическими.

Лечение больных дерматозами производят водистыми препаратами; назначают противовоспалительные теплые местные ванночки, примочки из 3% раствора борной кислоты, десенсибилизирующие средства, пирогенал, в настоящее время с успехом используют антибиотик гризеофульвин.

Профилактика осуществляется путем тщательного лечения больных, медицинского наблюдения за санитарно-гигиеническим состоянием парикмахерских, бань, душевых, бассейнов для плавания, санпропускников, спортивных площадок, ветеринарного контроля за животными, своевременного выявления, изоляции и лечения больных людей и животных, систематического проведения санитарно-просветительной работы среди населения.

## ПАТОГЕННЫЕ ПРОСТЕЙШИЕ

К патогенным простейшим относятся возбудители трипаносомоза, лейшманиоза, трихомониоза, лямблиоза, токсоплазмоза, амебиоза, малярии, балантидиоза. Общая характеристика и классификация даны на стр. 19 и 42. В связи с отсутствием точных данных сведения о ферментативных свойствах и токси-

нообразии не приведены. Резистентность вегетативных форм невысока. Во внешней среде патогенные простейшие сравнительно быстро отмирают. Цисты энтамеб, лямблий и балантидий длительно сохраняются, не теряя своих биологических свойств.

## ТРИПАНОСОМЫ

Возбудителями африканского трипаносомоза являются два близких между собой микроорганизма: *Trypanosoma gambiense*, открытая в 1902 г. Дж. Даттоном, и *Trypanosoma rhodesiense*, описанная в 1910 г. Г. Фантомом. Они принадлежат к классу жгутиковых Mastigophora s. Flagellata, семейству Trypanosomatidae, роду *Trypanosoma*.

**Морфология.** Возбудители трипаносомоза (*Trypanosoma gambiense*) имеют вид веретенообразной клетки с ундулирующей мембраной, заостренными жгутиками на концах (рис. 143, 6), подвижны, длина их 25—40 мк, окрашивается по Романовскому—Гимзе в голубой цвет, ядро, блефаропласт и жгутики — в красный.

**Культивирование** производится в среде, состоящей из раствора Рингера и цитратной человеческой крови, а также на агаре с дефибрированной кровью (среда NNN — Нови, Ниль, Николь).

сопливость усиливается и больной впадает в состояние комы. Количество паразитов в крови незначительно; трипаносомы содержатся в тканях, особенно в мышцах, в спинномозговой жидкости. Заболевание очень часто заканчивается смертью. Болезнь известна на западном побережье Африки с 1800 г. В СССР нет и не может быть этого заболевания, так как в фауне страны отсутствуют переносчики.

**Иммунитет.** Перенесение трипаносомоза сопровождается образованием в крови антител — трипанализинов, тромбоцитобаринов (феномен нагрузки Риккенберга — Брусина). Некомплементсвязывающих антител и др. Не исключается роль и фагоцитоза. Иммунитет малонапряженный и недостаточно специфичный, длительность его не продолжительна.

**Лабораторная диагностика** производится: 1) микроскопированием крови по методу толстой капли (в период приступов лихорадки) и пунктатов из увеличенных лимфатических узлов; 2) исследованием в детаргической стадии спинномозговой жидкости, в которой отмечают увеличение белка и форменных элементов — лимфоцитов, а иногда и наличие трипаносом.

Лечение осуществляют атринолом (германия), пентамидин-изотионатом (ароматическое диаминное соединение). Во втором периоде болезни лечение проводят в виде 2—3 курсов препаратами мышьяка (трипарсид, арсебал), которые вводят внутривенно.

**Профилактика** обеспечивается проведением комплекса мероприятий (выявление и лечение больных, предохранение населения от укусов мух цеце (*Glossina palpalis*), применением отпугивающих средств (диметилфталат и др.), истреблением мух — переносчиков болезни, назначением химиопрофилактики путем введения здоровым людям астрипола.

По данным ВОЗ, за последние годы в стра-

нах Африки было зарегистрировано около 3000 больных сонной болезнью.

**Возбудитель американского трипаносомоза** (*Schizotrypanum cruzi*) открыт в 1909 г. Ш. Шагасом в Бразилии. Особенно чувствительны к этой болезни дети. Заболевание принадлежит к природноочаговым, передается через укусы различных видов клопов семейства Triatomidae. Природным резервуаром являются дикие животные — броненосцы, опоссумы, грызуны, обезьяны.

У детей в возрасте до года болезнь через несколько дней часто заканчивается смертельным исходом. У детей старше года нередко отмечается подострое течение. У взрослых заболевание сопровождается повышением температуры, отеками лица, увеличением щитовидной железы, лимфатических узлов, селезенки и печени. У некоторых лиц заболевание не приводит к явному клиническому заболеванию. При хронических формах наблюдаются расстройства внутренней секреции — микседема, бронзовая окраска кожи и лифантизм.

Трипаносом можно обнаружить в периферической крови, но размножение возбудителя происходит не в крови, а в клетках — поперечнополосатых и сердечной мышце, центральной нервной системы.

**Лабораторная диагностика** производится: 1) исследованием в остром периоде крови больных в мазках или толстых каплях; 2) заражением морских свинок кровью больного в количестве 5—10 мл (трипаносомы можно легко заразить различных домашних и диких животных).

Лечение проводят введением хининового препарата Байер 7602 и арсено-бензол-сульфо-препарата Байер 9736.

**Профилактика** обеспечивается путем уничтожения клопов — переносчиков возбудителя инфекции — ДДТ и др. В эндемических местах проводят химиопрофилактику препаратами пентамидин-изотионата.

## ЛЕЙШМАНИИ

Лейшмании входят в класс жгутиковых, семейство Trypanosomatidae. Возбудитель кожного лейшманиоза был открыт П. Ф. Боровским в 1898 г. при изучении пендинской язвы в Туркестане. В 1903 г. У. Лейшман и Ш. Донован описали возбудителя кала-азар — черной болезни в Индии.

Различают две основные формы лейшманиоза: а) кожный лейшманиоз и б) лейшманиоз внутренних органов (висцеральный, кала-азар).

### ВОЗБУДИТЕЛЬ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

**Морфология.** Лейшмании (*Leishmania tropica*) в пораженных тканях (клетках) представляют собой круглые или овальные образования; тканевые формы не-

подвижны. Поверхность тела покрыта тонкой оболочкой. Длина их от 2 до 6 мк, ширина 2—3 мк (рис. 143, 4). В цитоплазме имеется одна или несколько вакуолей, большое ядро круглой или овальной формы и малое ядро (блефаропласт или кинетопласт) — небольшое тельце палочковидной или округлой формы, от которого отходит остальная форма. При окраске по Романовскому — Гимзе цитоплазма окрашивается в голубой, ядро — в ярко-красный, а блефаропласт — в темно-красный цвет. В организмах образуются лептомонадные (жгутиковые) формы (рис. 143, 5); размеры паразитов увеличиваются до 20 мк в длину и до 3 мк в ширину.

**Культивирование.** Лейшманий выращивают на агаре с дефибрированной кровью кролика (среда NNN), на котором они размножаются при температуре 18—22° и располагаются в виде розетки.

**Патогенность для животных.** Источником инфекции и резервуаром возбудителя кожного сельского лейшманиоза служат песчанки, суслики и другие грызуны пустынных местностей; американский кожный лейшманиоз характеризуется природной очаговостью и распространен среди диких животных. При экспериментальном заражении, которое не всегда удается, патогенные лейшманий поражают обезьян, собак, мышей, хомяков, сусликов, песчанок, белок, кошек, кроликов, морских свинок. Паразиты вызывают генерализованную инфекцию и обнаруживаются в селезенке, печени и костном мозге.

**Патогенез и заболевания у человека.** В СССР (Средняя Азия и Закавказье) встречаются две формы кожного лейшманиоза.

**Сухая форма** (ашхабадская язва, лейшманиоз, поздно изъязвляющийся) вызывается *Leishmania tropica* var. *minor*.

Инкубационный период длительный (до 5 месяцев и более). На коже лица, шеи, рук, ног появляется небольшое медно-красное пятно, постепенно переходящее в узелок, который увеличивается; на его вершине развивается некроз ткани; плотный узелок на коже покрывается буро-красной корочкой, после снятия которой обнаруживается изъязвленная поверхность, покрытая рыхлой грануляционной тканью с большим количеством лейшманий. Болезнь продолжается примерно год («годовик»).

Источником и резервуаром лейшманиоза (городского), являются больные люди и домашние собаки. Заражение осуществляется переносчиком — комаром рода *Phlebotomus*.

**Мокнущая форма** (пендицирующийся) вызывается *Leishmania tropica* var. *paucog*. Характеризуется сравнительно коротким инкубационным периодом (от 1—2 недель до 1½—2 месяцев); папулы отечны, края язвы рыхлые, очертания неровные. Вокруг лейшманиом образуются бугорки, яв-

ляющиеся результатом диссеминации возбудителя. Рубцевание наступает через 3—6 месяцев. При проникновении лейшманий в лимфатические пути развиваются лимфангиты и, реже, регионарные лимфадениты.

Источником и резервуаром возбудителя мокнущей формы, или зоонозного (сельского) кожного лейшманиоза, являются дикие грызуны, живущие в норах (песчанки, суслики). Болезнь встречается в Туркменской и Узбекской ССР. Переносчики болезни — москиты из рода *Phlebotomus*.

**Иммунитет.** После перенесенной болезни вырабатывается невосприимчивость в течение нескольких лет. У людей переболевших кожным лейшманиозом сельского типа, развивается иммунитет и к лейшманиозу городского типа, что свидетельствует об антигенной близости этих типов, обладающих перекрестным иммунитетом. Эти данные были использованы для специфической профилактики кожного лейшманиоза. Вакцины представляют собой живую культуру лейшманий сельского типа, которую вводят однократно, внутрикожно.

**Лабораторная диагностика** заключается в: 1) обнаружении лейшманий в грануляционной ткани; 2) посеве материала на агар с дефибрированной кровью.

**Лечение.** Назначают акрихин в виде инъекций в толщу папулы. Кроме того, используют дезинфицирующие препараты (проторголовая, риваноловая). При изъязвлении лейшманиом для подавления вторичной инфекции назначают антибиотики: пенициллин, мультифазол и пенициллин.

**Профилактика.** В борьбе с кожным лейшманиозом проводят общие мероприятия (ранняя диагностика, уничтожение лейшманиозных собак, грызунов, комаров и прививка по Латышеву). Лицам, прибывшим в очаги лейшманиоза, прививают живую культуру лейшманий, которую вводят в верхнюю часть бедра или плеча. Прививка вызывает стойкий иммунитет.

Разновидностью кожного лейшманиоза является кожно-слизистый лейшманиоз (эспундия), который характеризуется природной очаговостью, встречается в Мексике, Центральной Америке и во всех странах Южной Америки (кроме Чили). Вызы-

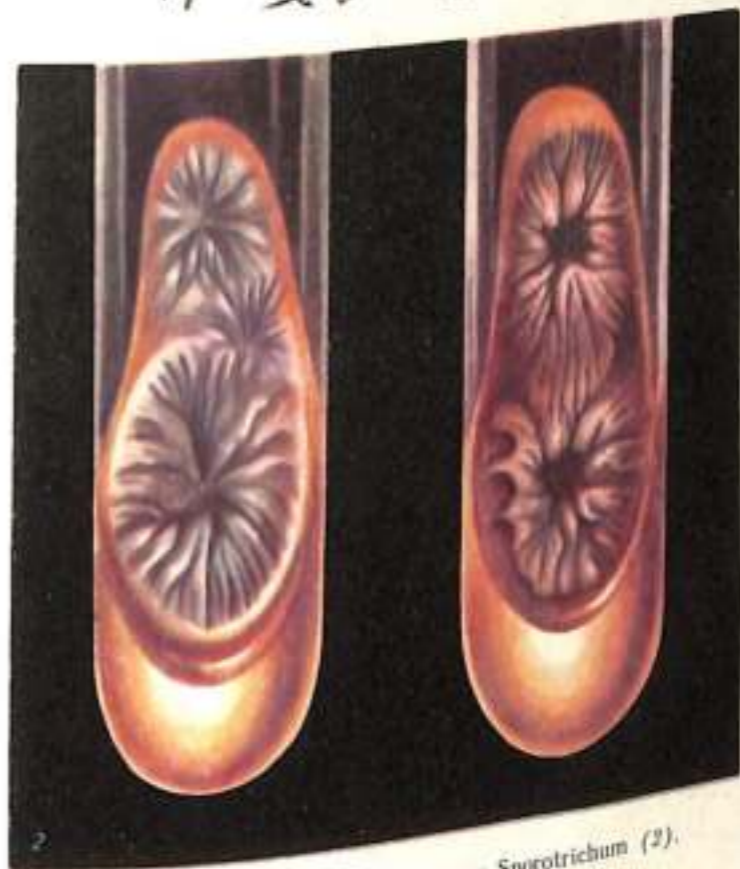
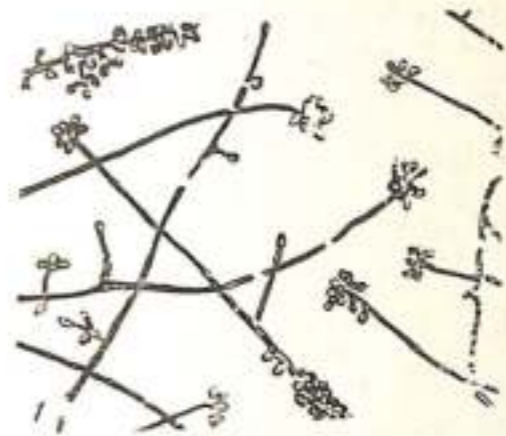


Рис. 135. Мицелии (1) и колонии *Sporotrichum* (2).



Рис. 143. Стадии развития основных возбудителей малярии. 1 — Plasmodium vivax; 2 — Plasmodium malariae; 3 — Plasmodium falciparum; 4 — лейшмания в органах; 5 — лейшмания в культуре; 6 — трихомонады.

ается *L. brasiliensis*. Переносчик — москит *Phlebotomus intermedius*. К другой разновидности относится суданский, или нодулярный, лейшманиоз, возбудитель *L. pilotica*. Терапию проводят препаратами сурьмы. При бактериальных осложнениях назначают антибиотики и сульфаниламиды. Профилактику осуществляют мероприятиями по уничтожению москитов и защите от них. Прививки не производят.

#### ВОЗБУДИТЕЛЬ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

Болезнь (кала-азар) вызывается *Leishmania donovani*. Инкубационный период колеблется от нескольких недель до 2—3 месяцев, затем развивается лихорадка с длинными ремиссиями, устанавливается постоянная и умеренно высокая температура тела, увеличивается селезенка и печень, появляются прогрессирующая анемия, увеличение бронхов и легких, отеки и кровоизлияния во внутренних органах, слизистых оболочках и на коже. Кожа становится темной («черная лихорадка»). Кала-азар протекает хронически, в течение многих лет, летальность составляет 70—80%.

Резервуаром инфекции являются членистоногие животные (собаки, кошки), источник болезни — больные люди с явными и скрытыми формами

лейшманиоза и домашние животные, инфицированные лейшманиями. Для висцерального лейшманиоза также характерна природная очаговость. Встречается в Индии, Китае, Центральной Африке под названием кала-азара. В СССР висцеральный лейшманиоз регистрируется в Средней Азии и Закавказье. Передается трансмиссивным путем через укусы москитов.

Ш. Николь описал в Тунисе болезнь детей, которая протекает так же, как кала-азар. Возбудитель он назвал *L. infantum*, которая, по-видимому, является разновидностью *L. donovani*.

После выздоровления остается довольно прочный иммунитет. Повторные заболевания не наблюдаются.

Лабораторная диагностика заключается в следующем: 1) у больных для исследования берут из грудины пунктат костного мозга; в некоторых случаях делают пункцию печени и лимфатических узлов. Мазки окрашивают по Романовскому — Гимзе; 2) производят посевы содержимого пунктата на агар с дефибрированной кровью.

Наиболее доступным и эффективным является метод исследования мазков.

Для лечения применяют соли сурьмы и неостибозан.

Профилактика сводится к следующим мероприятиям: ранней диагностике, своевременному лечению, а также борьбе с грызунами, уничтожению москитов и лейшманиозных собак.

#### ЛЯМБЛИИ И ТРИХОМОНАДЫ

##### ВОЗБУДИТЕЛЬ ЛЯМБЛИОЗА

К классу жгутиковых, семейству Hexamitidae относится *Lambliа intestinalis*, открытая Д. Ф. Лямблем в 1859 г.

**Морфология.** Лямблии имеют вид двустороннего, симметричного, грушевидной формы организма с вытянутым задним концом, с двумя симметрично расположенными ядрами. Тело паразита имеет длину 10—18 мк и ширину 8—10 мк. На тупом конце лямблии расположено дискообразное вдавление — присоска, с помощью которой она крепится к поверхности тела проходящей двенадцатиперстной кишки. По средней линии движения совершается с опорными нитями, движения совершаются с помощью 4 пар жгутиков (рис. 144). Паразиты образуют цисты овальной формы. Длина их 10—14 мк, ширина 7,5—9 мк. Они имеют 4 нити.

**Культивирование.** В течение более 100 лет не удавалось получить культуру лямблий. В настоящее время лямблии выращивают в сре-

дах, содержащих экстракты дрожжеподобных грибов, в частности *Candida*.

Патогенность для животных. Лямблии обнаружены у синантропных грызунов, собак, кошек, овец, коз, лошадей, крупного рогатого скота и др. Однако они оказались неидентичными лямблиям человека.

Патогенез и заболевание у человека. Источником заражения является человек, который вместе с испражнениями выделяет цисты лямблий в кишечник, хитиновая оболочка цист растворяется. Вегетативные формы лямблий размножаются в тощей кишке, проникают в двенадцатиперстную кишку и желчный пузырь. Благоприятствующим моментом для развития лямблий являются воспалительные процессы слизистой оболочки, наблюдающиеся при диспепсии, глистной инвазии, а также при дисбактериозе. Поражаются также наличие грибковой флоры. Поражаются также наличие (хроническое воспаление двенадцатиперстной кишки, энтероколит). Отмечаются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, понижение кислотности), общее



истощение, довольно часто развиваются холерит, гепатит.

**Иммунитет** не изучен. Данные в отношении постинфекционного иммунитета отсутствуют.

**Лабораторная диагностика** осуществляется путем микроскопического исследования дуоденального содержимого или испражнений.

**Лечение.** Применяется акрихин, который назначают для приема внутрь и в растворе

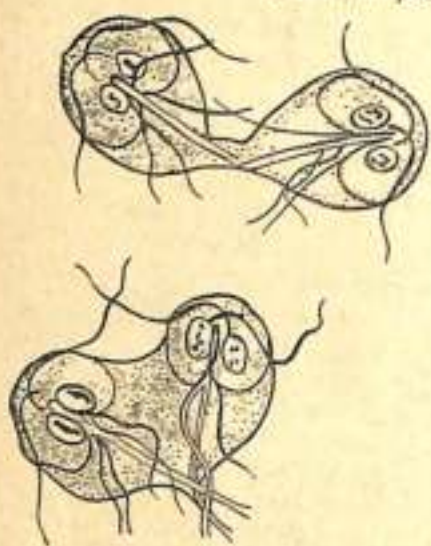


Рис. 144. Лямблии в стадии деления.

для промывания двенадцатиперстной кишки. При смешанной инфекции рекомендуют комплексное лечение с учетом характера сочлененного паразитоза (дегельминтизация, противодизентерийные препараты).

В связи с выявлением нового сочлененного паразитоза (грибковой флоры) в практику лечения наряду с акрихином введены противогрибковые препараты (нистатин и др.), которые губительно действуют на грибы и тем самым создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности лямблий. Антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин и др.) не оказывают действия на лямблий, а довольно часто благоприятствуют их развитию.

**Профилактика** лямблиоза осуществляется так же, как и при кишечных инфекциях.

### ПАТОГЕННЫЕ ТРИХОМОНАДЫ

В организме человека паразитирует 3 вида четырехжгутиковых трихомонад, относящихся к классу жгутиковых, семейству Trichomonadidae.

### ПАТОГЕННЫЕ ТОКСОПЛАЗМЫ

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — был выделен у грызуна *Stenodactylis gondii* в 1908 г. Ш. Нидколем и Л. Мансо в Алжире. В последние годы этот паразит был обнаружен у разных видов домашних и диких

животных. Он относится к классу жгутиковых и имеет сходство с лейшманиями.

***Trichomonas vaginalis*** (А. Дюнье, 1836). Размер ее 20—36 мк, ундулирующая мембрана связана с тонкой фибриллой. Этот вид трихомонад обитает в нижних отделах полового аппарата и достигает высшего развития у женщин в возрасте 18—45 лет.

***Trichomonas intestinalis*** (К. Давен, 1860). Размер паразита 10—17 мк. Он имеет очень длинную, сильно извитую ундулирующую мембрану (рис. 145), которая заходит далеко за конец тела в виде свободного жгутика. Возбудитель живет в толстом отделе кишечника человека.

***Trichomonas buccalis*** (О. Мюллер, 1773). Ундулирующая мембрана короткая, краевая фибрилла с трудом различима, размер ее 10—17 мк. Встречается главным образом во рту у пожилых людей с плохими зубами, парадонтозом и т. д.

Трихомонадные заболевания у мужчин протекают в виде уретритов в острой, подострой и хронической форме. Установлено, что мужчины могут передавать трихомонад здоровой женщине.

В процессе развития инфекционного заболевания из микрофлоры влагалища исчезают молочнокислые бактерии, но сохраняются и затем размножаются стафилококки, стрептококки, энтерококки, *E. coli*, некоторые анаэробы, вагинальные вибрионы, спирохеты, коринебактерии и др. В результате такого симбиоза трихомонад и бактерий возникает патологический процесс.

Заражение происходит половым путем, а также через предметы туалета, губки, унитазы, стульчаки. Кишечный трихомонадоз передается кишечно-фекальным путем. Источником инфекции и резервуаром возбудителя являются больные люди и носители трихомонад.

С целью лабораторной диагностики делают по два мазка из влагалища, шейки матки и уретры; один окрашивают по Романовскому—Гимзе, другой — по Граму. В окрашенных мазках выявляют весь микробный биоценоз. В нативных препаратах определяют подвижность. Для культивирования трихомонад делают посев в мясо-пептонный бульон, рН 6,0 с 0,1% глюкозы, 10% сыворотки лошади или человека, 300 ЕД пенициллина и 200 ЕД стрептомицина на 1 мл среды. Культуры инкубируют при температуре 36° в течение 3—6 дней, затем осадок исследуют на наличие трихомонад.

Для лечения применяют трихомонацид, осарсол, аминарсон, ятрен, сульфазин, борную кислоту. Трихомонадные уретриты у мужчин лечат карборсоном или трифлюоридом. Профилактика такая же, как и при венерических болезнях.

**Морфология.** *Toxoplasma gondii* имеет форму полумесяца, груши, овала, концы его иногда заострены, длина 4—

7 мк, ширина 2—4 мк; встречаются и более крупные особи — длиной 10—12 мк и шириной 5 мк (рис. 146). С помощью электронного микроскопа было установлено наличие на поверхности тела токсоплазмы тончайших фибрилл. Токсоплазмы внутри клеток образуют скопления молодых особей (псевдоцисты), которые заполняют цитоплазму клеток хозяина и в дальнейшем разрушают их. Токсоплазмы не являются паразитами эритроцитов, процесса шизо-

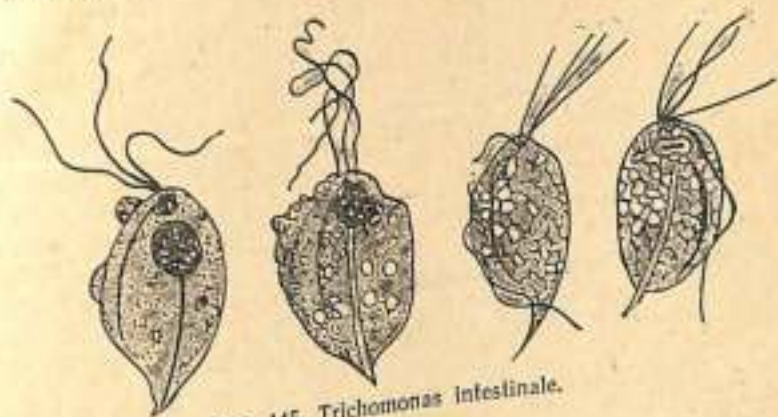


Рис. 145. *Trichomonas intestinale*.

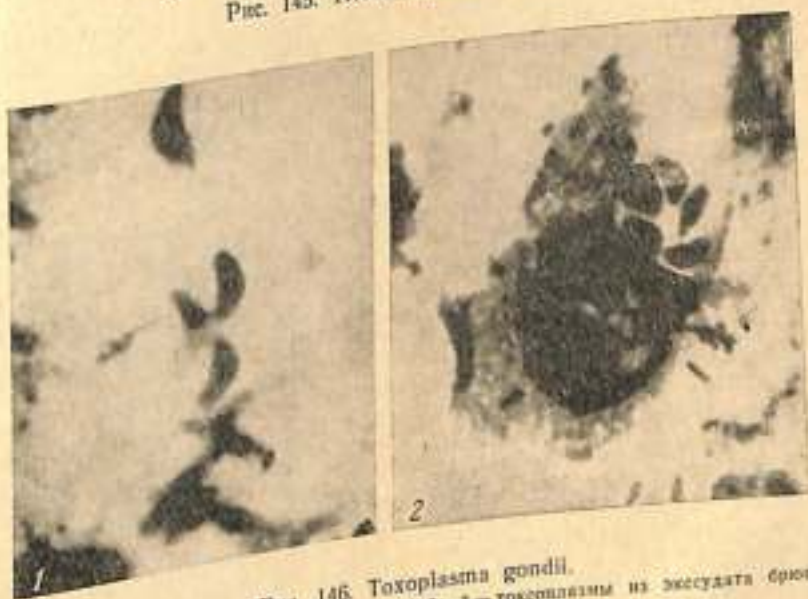


Рис. 146. *Toxoplasma gondii*. 1 — токсоплазмы, фазоцитированные клеткой; 2 — токсоплазмы из экссудата брюшной полости белой мыши.

рилл. Токсоплазмы подвижны, обла- дают скользящим и вращательным движением, хотя жгутиков у них не обнаружено.

Токсоплазмы хорошо окрашиваются по методу Романовского — Гимзы: цитоплазма — в голубой, ядро — в рубиново-красный цвет. Размножаются они путем продольного деления. Возбудитель расположен свободно или внутри различных клеток гистофагocитарной системы, нервной ткани, печени, в плаценте и др. В процессе размноже-

гонии у них не обнаружено, хотя окончательно этот вопрос не решен.

**Культивирование.** Токсоплазмы выращиваются в развивающихся эмбрионах кур. Обычно каплю перитонеального экссудата мышей, зараженных токсоплазмами, вводят в эмбрион; зараженные эмбрионы погибают на 5—6-й день. Токсоплазмы размножаются в специальных культурах тканей. Хороший рост наблюдают во вращающихся пробирках, содержащих ткани из эмбрионов мышей и человека. Для культивирования

ния токсоплазм используют лабораторных животных: морских свинок, мышей, кроликов, сусликов, хомяков.

**Резистентность.** Токсоплазмы — организмы, мало устойчивые к воздействию факторов внешней среды (высокая температура, высыхание, облучение) и дезинфицирующих веществ. Они длительно сохраняются только в организме домашних и диких животных, а также членистоногих. При низких температурах токсоплазмы сохраняются живыми от нескольких минут до нескольких суток; от нагревания при температуре 45—60° они погибают в течение 5—15 минут.

**Патогенность для животных.** Токсоплазмы являются патогенными для многих домашних, диких животных и птиц. Они были обнаружены у собак, кошек, свиней, овец, кроликов, морских свинок, зайцев, сусликов, крыс, мышей, полевок, обезьян, а также у некоторых птиц (голуби, куры, глухари, тетерева). Предполагают, что клещи-краснотелки из рода *Trombicula* могут служить резервуаром патогенных токсоплазм. Заболевания у домашних животных проявляются в виде лихорадки, расстройства дыхания, диарей, поражения центральной нервной системы, преждевременных родов, аборт, яловости. На вскрытии павших животных отмечают пневмонии, язвы кишечника, некротические очаги в печени, увеличение лимфатических узлов, экссуудаты.

**Патогенез и заболевания у человека.** Токсоплазмоз является широко распространенной болезнью. Он встречается во всех странах мира. Человек заражается от собак, особенно содержащихся в питомниках, от кошек, овец и других животных.

Заражение происходит через пищеварительные и дыхательные пути; возбудитель проникает через слизистые оболочки (конъюнктивы, влагалище, рот); инфицирование возможно также через пищу и воду, не подвергнутые достаточной термической обработке, и при укусе членистоногих (клещи, платяные вши). Больной человек не имеет существенного значения в распространении заболевания среди людей, за исключением заражения плода от матери через плаценту.

Токсоплазмоз может быть врожденным и приобретенным. Характерными

признаками врожденного токсоплазмоза являются гидро- или микроцефалия, наличие очагов обызвествления в головном мозге, поражение органов зрения (хориоретинит), цирроз печени, увеличение селезенки, пневмония, энтероколит, нефрит, гепатит, высокая (39—40°) или субфебрильная температура. У людей, которые выживают, остаются необратимые изменения в центральной нервной системе, внутренних органах, скелете, что обуславливает глубокие нарушения физического и психического состояния и может привести к олигофрении, шизофрении, эпилепсии, идиотизму и т. д. При бессимптомном токсоплазмозе у матери происходит заражение плода, что приводит к абортам и мертворождению.

Наиболее частым механизмом заражения является алиментарный путь, при котором инфицирование происходит при употреблении мяса, молока, молочных продуктов от больных токсоплазмозом животных, сырых яиц больных птиц, а также воды, инфицированной больными животными.

В некоторых случаях токсоплазмы могут проникнуть в организм животных и людей при укусе кровососущих, являющихся механическими переносчиками. Заражение может произойти воздушно-капельным путем и через поврежденные покровы и слизистые оболочки. Описаны случаи заражения лабораторных работников, акушеров, гинекологов, хирургов, соприкасающихся с кровью больных или заразным материалом.

В зависимости от иммунологического состояния инфицированного человека и массивности возбудителя болезнь может протекать бессимптомно, в легкой и тяжелой форме. При повторных заражениях происходит сенсibilизация и развитие специфической аллергии, которая сохраняется довольно длительное время после выздоровления.

Токсоплазмоз у взрослых проявляется в виде пятнисто-папулезной сыпи, покрывающей все тело, за исключением ладоней, подошв и волосистой части головы. Довольно часто отмечаются пневмонии, энтероколит, нефриты, гепатиты, высокая или субфебрильная температура. У многих больных развиваются поражения глаз (хорионит, пе-

рифлебит сосудов сетчатки, неврит зрительного нерва и др.). Заболевание характеризуется многообразием клинических форм. Скрытые формы выявляются только серологическими реакциями. Болезнь довольно часто протекает в хронической форме с проявлением аллергии. Антитела, вырабатываемые макроорганизмом, не обеспечивают успешной борьбы с возбудителем.

**Лабораторная диагностика** заключается в следующем:

1. Микроскопическое обнаружение токсоплазм в жидкостях или органах больных людей и животных. Из центрифугатов спинномозговой, плевральной жидкости делают мазки и окрашивают по Романовскому — Гимзе; при пневмониях исследуют мокроту, в некоторых случаях производят бактериоскопию костного мозга и биопсированных лимфатических узлов; из трупного материала исследуют как жидкость, так и ткани (печень, головной и спинной мозг, селезенка, легкие и другие органы).

2. Биологические пробы на токсоплазмоз производят путем заражения кровью, спинномозговой жидкостью, жидкостью из глаза, эмульсией из кушачков ткани в мозг или брюшину восприимчивых животных: мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов, хомяков, голубей. У зараженных животных, обычно развивается острое заболевание, мыши погибают на 7—10-й день. С 3—4-го дня в брюшной полости накапливается большое количество экссудата и токсоплазм; паразиты обнаруживаются в различных органах и в мозге. При отрицательном результате производят пассирование до 3—4 раз. Зараженных мышей наблюдают в течение 2 недель, морских свинок — 6 недель.

3. Наиболее эффективным и специфическим является люминесцентный серологический метод, позволяющий выявлять наличие антител в сыворотках больных.

Реакцию связывания комплемента ставят по общепринятой методике. В качестве антигена используют токсоплазмы, которые получают из куриных или утиных эмбрионов или из перитонеальной жидкости зараженных мышей. Реакция чаще бывает положительной в более поздний период болезни.

4. Внутрикожную пробу производят по типу туберкулиновой пробы Манту. Аллергическая проба малоспецифическая. Положительные ее результаты рассматриваются в качестве ориентировочных указаний на возможность инфицирования токсоплазмами вообще. Реакции учитывают через 48 часов; размер зрятемы должен быть в пределах 10 × 10 мм. У детей до 2 лет, а также у ослабленных лиц с дряблой кожей и стариков кожную пробу не делают, так как она часто бывает отрицательной. Кроме того, ставят реакцию гемагглютинации с эритроцитами барана, предварительно сенсibilизированными (нагруженными) токсоплазмозным антигеном, и антителами исследуемой сыворотки больного.

**Лечение.** Применяют сульфаниламидные препараты (сульфадимезин) и хлоридин, который идентичен импортному препарату дарапиму. Назначать сульфаниламидные препараты рекомендуется в сочетании с хлоридином в соответствии с инструкцией по лечению токсоплазмоза.

**Профилактика.** Весь комплекс предупредительных мероприятий проводят совместно с ветеринарными врачами. При наличии заболеваний токсоплазмозом в районах с природной очаговостью уничтожают диких животных, выявляют больных и носителей среди домашних животных, изолируют их с последующим лечением. С целью установления диагноза используют лабораторные методы: реакцию связывания комплемента, аллергическую пробу, выделение возбудителя из внутренних органов, лимфатических узлов и других патологических материалов. Наибольшую опасность представляют бродячие собаки и кошки, которые подлежат уничтожению.

Мясо больных животных с подозрением на токсоплазмоз подвергают тщательной термической обработке, молоко кипятят, яйца варят в течение 5 минут. В местах, где имеются случаи заболеваний токсоплазмозом, производят систематическую дератизацию, тулят домашних и диких животных, погибших от токсоплазмоза, обливают кетими веществами и закапывают на глубину не менее 1,5 м в специальных скотомогильниках.

Среди населения проводят санитарно-просветительную работу по разъяснению правил личной гигиены (мытьё рук перед едой, после соприкосновения с животными и продуктами животного происхождения, запрещение употребления в пищу непродоваренных мясных продуктов, особенно печени).

Большое внимание должно быть уделено предупреждению заражений профессионального характера — среди работников ветеринарной службы, боев, мясокомбинатов, животноводческих ферм, утильзаводов, доярок, охотников

за промышленными дикими животными, лабораторных работников. Лица указанных профессий необходимо периодически обследовать и в случае выявления среди них больных проводить лечение.

Для профилактики врожденного токсоплазмоза женщин, у которых были самопроизвольные аборты, преждевременные роды, мертворождения, рождения уродов, подвергают лабораторному обследованию. Всем выявленным больным проводят полный курс лечения.

### ВОЗБУДИТЕЛЬ АМЕБИАЗА

Возбудитель амелиаза — *Entamoeba histolytica* — описан Ф. А. Лешем в 1875 г. и подробно изучен Ф. Шаудином в 1903 г., который дифференцировал два вида амеб: *Entamoeba histolytica* и *Entamoeba coli*. Амебы относят к классу саркодовых, семейству Entamoebidae.

**Морфология.** *Entamoeba histolytica* в организме человека существует в 3 формах:

1) вегетативная крупная тканевая форма, питающаяся эритроцитами и не инцистирующаяся — *Entamoeba histolytica forma magna*;

2) вегетативная мелкая комменсальная инцистирующая форма, обитающая в просвете толстого кишечника, — *Entamoeba histolytica forma minuta*;

3) цисты, образующиеся из мелких форм.

Под влиянием ряда факторов (понижение сопротивляемости человеческого организма вследствие перенесения различных болезней, интоксикаций, перегревания, переутомления, травм, ранений) *Entamoeba histolytica* проникает в ткани толстой кишки и вызывает там глубокие изменения. Она продуцирует протеолитические вещества, лизирующие клетки и ткани, увеличивается в размерах до 30—50 мк, приобретает способность фагоцитировать эритроциты. Эта вегетативная форма получила название тканевой — *Entamoeba histolytica forma magna*. Обычно обнаруживается в кровянистом слизистом стуле больного амелиазом. Эктоплазма ее прозрачная, эндоплазма зернистая.

Основной формой возбудителя амелиаза является *Entamoeba histolytica*

*forma minuta*. Размер ее в пределах 12—25 мк. Ядро сферической формы диаметром 3—7 мк, хроматин равномерно расположен под ядерной оболочкой в виде небольших зерен. В эндоплазме находят небольшое число фагоцитированных бактерий. Эктоплазма слабо развита и скопляется в ложноножках, подвижность уменьшена. Амебы обитают в верхнем отделе толстого кишечника здорового человека и называются просветными, полостными, комменсальными. Вместе с фекальными массами просветная форма попадает в нижний отдел толстого кишечника, где условия для существования вегетативной формы являются неблагоприятными (изменение pH среды вследствие обезвоживания и развития в ней гнилостных процессов). Просветная форма превращается вначале в предцистную стадию, а затем в цисту.

Цисты имеют шаровидную форму диаметром от 8 до 16 мк, оболочку с тонкими стенками и двойными контурами. В зрелых цистах содержится 4 ядра такого же строения, как и в вегетативных формах; незрелые цисты имеют одно, два и иногда три ядра. Они выделяются вместе с испражнениями в течение очень длительного срока, иногда всю жизнь. Вместе с пищей или водой цисты могут попасть снова в организм человека, в кишечнике которого они превращаются в просветные формы. Этим заканчивается жизненный цикл развития.

В кишечнике человека обитают непатогенные амебы — *Entamoeba coli*, которые немного крупнее *Entamoeba histolytica*; цитоплазма их имеет зернистый

вид, в вакуолях содержатся бактерии, лейкоциты, частицы пищи, гликоген, отсутствуют эритроциты; псевдоподии наблюдаются редко, цисты больше по размеру и имеют 8 ядер (рис. 147).

**Культивирование.** Возбудитель амелиаза выращивают на среде Павловой (500 мл дистиллированной воды + 4,25 г NaCl + 0,3 г Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 0,5 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; смесь разливают в пробирки по 9,5 мл и в каждую пробирку добавляют по 0,5 мл лошадиной сыворотки и по 1 пегле крахмала).

провождается поражением толстого отдела кишечника, главным образом слепой и верхней ободочной кишок. Испражнения больных имеют вид малинового желе, равномерно пропитанного кровью.

Возбудитель локализуется в толстом кишечнике и прямой кишке, в которых развивается воспалительный отек, изъязвление, некроз соседних тканей и гангренозный распад; амебы проникают в слизистую оболочку, подслизистый и мышечный слои, в сосуды кишеч-

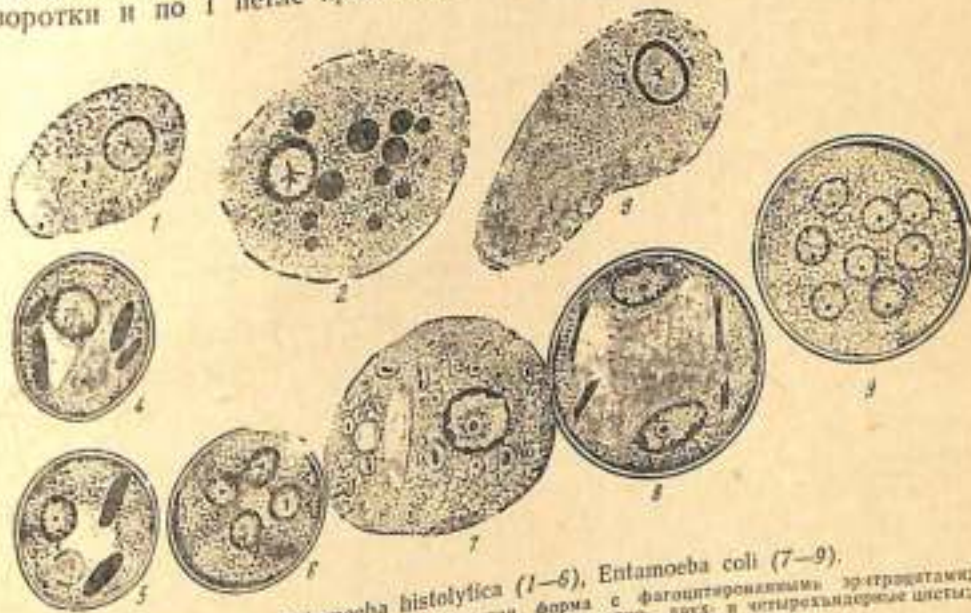


Рис. 147. *Entamoeba histolytica* (1—6), *Entamoeba coli* (7—9). 1 — просветно-комменсальная форма; 2 — тканевая форма с фагоцитированными эритроцитами; 3 — тканевая форма без фагоцитированных эритроцитов; 4, 5, 6 — одно-, двух- и четырехядерные цисты; 7 — вегетативная форма; 8, 9 — двух- и восьмиядерные цисты.

**Патогенность для животных.** При заражении котят и собак рег гестит возникают типичные дизентерийные поражения прямой кишки, а также абсцессы печени (внекишечная форма амелиаза). Одной из лучших моделей экспериментального амелиаза является заражение белых крыс.

**Патогенез и заболевание у человека.** Заражение происходит через цисты, находящиеся в воде, пищевых продуктах, загрязненных фекалиями. Амелиаз распространен преимущественно в юго-восточных областях с арычным водоснабжением и низким санитарным уровнем. Болезнь широко распространена на Среднем Востоке, в Индии, Индонезии, Северной и Центральной Африке, Южной Америке и др.

Амелиаз протекает хронически и со-

ника и по ветвям воротной вены достигают печени.

В качестве осложнений возникают абсцессы и некроз печени, иногда абсцессы легких и мозга. В некоторых случаях амебы попадают в большой круг кровообращения и тогда могут паразитировать в любой орган.

В патогенезе амелиаза большую роль играют различные виды бактерий, которые обуславливают совместно с энтамебами патологический процесс. Экспериментальные исследования паразитоза показали, что некоторые виды стрептококков, пневмококков, *E. coli* обуславливают при заражении экспериментальных животных совместно с *Entamoeba histolytica* более высокую заболеваемость и наиболее тяжелые формы течения болезни.

Патогенез амебиаза до сего времени полностью не раскрыт. Установлено, что *Entamoeba histolytica* может существовать в просвете кишечника как комменсал, не вызывая заболевания у человека, если слизистая оболочка кишечника и весь организм находятся в нормальном состоянии. Внедрению возбудителя амебиаза в ткани, как это было установлено, способствует целый ряд факторов. *Entamoeba histolytica* благодаря наличию у нее псевдоподий обладает способностью внедряться в ткани, вырабатывает цитолитический фермент, разрушающий кишечный эпителий. Кроме того, она продуцирует токсическое вещество, обладающее цитолитическими и комплементсвязывающими свойствами.

**Иммунитет.** Люди обладают сравнительно выраженной врожденной невосприимчивостью к амебиазу, о чем свидетельствует широкое распространение цистосистоза (от 5 до 30% и выше) без последующего заболевания. Полагают, что невосприимчивость связана с состоянием нестерильного иммунитета. Большое значение имеют резистентность тканей стенки кишечника и способность макроорганизма нейтрализовать вредное действие сочленов паразитоза. Иммунитет при амебиазе нестойкий.

**Лабораторная диагностика.** Микроскопическое исследование свежих испражнений больного производят с использованием нагревательного столика. В испражнениях обнаруживают *Entamoeba histolytica*. При микроскопическом исследовании на наличие цист и зерен гликогена к фекалиям добавляют

крепкий раствор Люголя (1 г йода, 2 г йодистого калия и 20 мл дистиллированной воды).

Выявление патогенных амеб возможно и путем гистологического исследования тканей (окраска метиленовым синим, сафранином, гематоксилин-эозином, железным гематоксилином).

Экспериментальный амебиаз воспроизводят зараженным котят или белых крыс, у которых развивается типичная картина болезни.

**Лечение.** Применяют солянокислый эметин, аминарсон, ятрон, хлортетрациклин, окситетрациклин, грамицидин, резотрен (химическое соединение хлорохина и йодгидроксинолина), пуримицил. Хороший эффект отмечают при назначении смеси антибиотиков, которые вводят внутрь в капсулах (полимиксин В, дигидрострептомицин, неомицин и бацитрацин), а также при комбинированном лечении окситетрациклином и ятронем. Для воздействия на бактериальную микрофлору, отягчающую амебиаз, применяют антибактериальные препараты — грамицидин, пенициллин, синтомицин, сульфаниламиды.

**Профилактика.** Всех больных госпитализируют и подвергают тщательному лечению. Для борьбы с амебиазом важными условиями являются наличие водопроводной и канализационной систем, борьба с мухами, защита от мух и пищевых продуктов и воды, обследование работников пищеблоков на цистосистоз, повышение общего культурного уровня населения и санитарно-гигиенические навыки.

## ПЛАЗМОДИИ МАЛЯРИИ

Плазмодии малярии принадлежат к классу спорозоидов, семейству Plasmodiidae, роду Plasmodium, обладают способностью инфицировать эритроциты и другие клетки позвоночных.

В 1879 г. В. И. Афанасьев и К. Н. Виноградов высказали мысль, что малярию вызывают паразиты («чужеродные»), находящиеся в крови. В 1880 г. А. Лавран открыл возбудителя четырехдневной малярии, в 1890 г. В. Грасси и Р. Фелетти — возбудителя трехдневной малярии, в 1897 г. У. Уэлс — возбудителя тропической малярии, в

1922 г. Ж. Стивенс — возбудителя трехдневной малярии (*Plasmodium ovale*).

Таксономическое положение плазмодий было определено И. И. Мечниковым в 1887 г.

Строение возбудителей малярии изучено с помощью специального метода окраски, разработанного Д. Л. Романовским в 1891 г.

Роль комара в эпидемиологии малярии птиц установлена в 1895 г. Р. Россом, а в эпидемиологии малярии человека — в 1898 г. П. Мансоном, хотя

жителям тропической Африки очень давно была известна роль комаров в передаче малярии.

**Морфология плазмодиев.** Мерозониты — наиболее молодые формы паразита, которые возникают в результате деления (меруляции) взрослого шизонта. Они имеют круглую или овальную форму и небольшие размеры (1—2 мк). Мерозониты состоят из цитоплазмы и

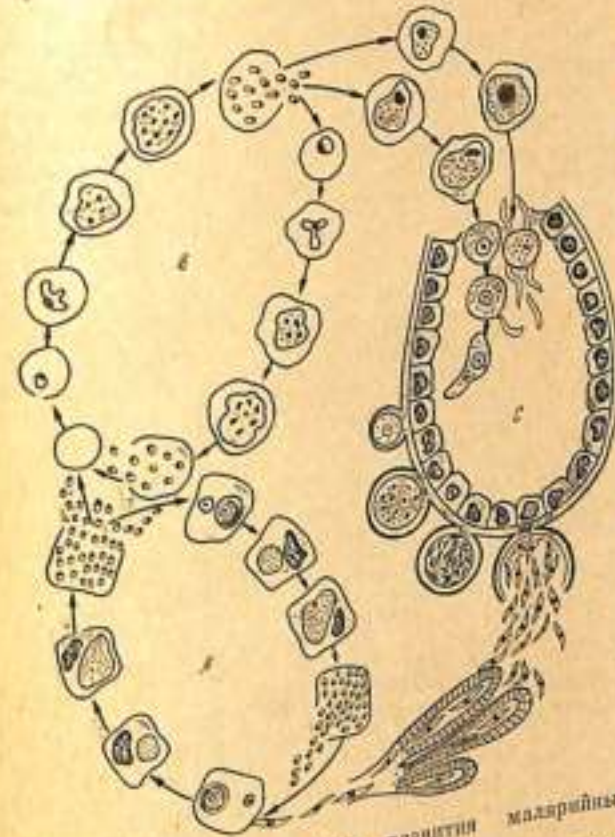


Рис. 148. Жизненный цикл развития малярийных паразитов. А — тканевая (внеэритроцитарная) стадия; Б — эритроцитарная; В — половое размножение; Г — эритроцитарная; Д — эритроцитарная; Е — эритроцитарная; Ф — эритроцит.

ядра, не обладают амёбовидным движением. Цитоплазма окрашивается по Романовскому — Гимзе в голубой, ядро — в красный цвет. Мерозониты проникают в эритроциты и дают начало бесполой формам паразитов. После исчезновения паразитов из крови возможность их дальнейшего существования поддерживается только в том случае, если они сохраняются в тканях. Наряду с этим в эритроцитах организма человека образуются половые формы — гаметоциты (гамонты), которые развиваются в дальнейшем только в организме комара (спорогония).

Молодой шизонт (форма кольца), проникнув в эритроцит, увеличивается в объеме, в цитоплазме его появляется вакуоль. Малярийный паразит в этой стадии имеет неровные очертания и напоминает перстень с рубином.

Полузрелый шизонт обладает амёбовидной подвижностью. В процессе роста у него появляется пигмент (продукт расщепления гемоглобина) в виде темно-бурых пятен.

Зрелый шизонт в конце полного созревания имеет округлую цитоплазму и втянутые псевдоподии, занимает почти весь эритроцит. В этой стадии происходит меруляция — деление ядра и цитоплазмы с образованием в зависимости от вида паразита 6—24 мерозонитов. Пигмент скапливается в центре в виде компактного образования. В конце процесса меруляции эритроциты разрушаются и мерозониты попадают в плазму крови, одни из них проникают в эритроциты, другие (большинство) погибают под влиянием иммунных факторов организма.

Гаметоциты (гамонты, гаметы) — половые клетки, которые подразделяются на женские — макрогаметоциты (размер их 12—14 мк, содержат большие зерна пигмента, ядра окрашиваются в красный цвет, невелики, компакты и располагаются у края клеток) и мужские — микрогаметоциты (меньше по размерам, цитоплазма окрашивается бледнее, ядра крупные, слегка диффузные, располагаются в центре).

Развитие малярийных плазмодиев. Плазмодии прорывают бесполой и половой циклы (рис. 148). Бесполой цикл развития малярийного паразита совершается в организме человека и называется шизогонией. При укусе человека самкой комара из рода *Anopheles*, зараженной возбудителями малярии, вместе со слюной в кровь человека попадают плазмодии малярии в виде нитевидных клеток — спорозонитов. Они внедряются в клетки пе-

чени и других органов и тканей организма человека. Эта стадия называется в неэритроцитарной. В печеночных клетках спорозонты приобретают округлую форму и достигают определенной величины. В дальнейшем они начинают делиться с образованием большего количества мерозонтов. У *Pl. falciparum* совершается один, а у *Pl. vivax* — два цикла тканевой шизогонии. В период тканевых циклов развития малярийных паразитов у инфицированных людей не отмечается клинических проявлений заболевания. Некоторые из мерозонтов затем проникают в эритроциты, где они превращаются в амeboидные тельца, которые растут внутри эритроцитов до полного своего развития, затем наступает стадия деления — меруляция с образованием мерозонтов, которые снова проникают в эритроциты и повторяют свой цикл развития.

На определенном этапе мерозонты превращаются в половые формы — макро- и микрогаметы; при попадании в желудок комара происходит оплодотворение микрогамет микрогаметами, в результате чего образуется подвижная форма — зигота или оокинета, внедряющаяся в стенку желудка комара и превращающаяся здесь в ооцисту.

Развитие малярийного плазмодия в комаре в зависимости от вида возбудителя и окружающей температуры продолжается в среднем 7—9 суток, иногда 7—45. Созревшая ооциста имеет в диаметре до 60 мк и наполнена спорозонтами. Затем она лопается, и спорозонты выходят в полость тела комара, накапливаются в клетках слюнных желез и при укусе попадают в организм человека, где прорываются внеэритроцитарную шизогонию в ткани, затем проникают в эритроциты и совершают эритроцитарную шизогонию. Для развития паразита в организме комара необходима оптимальная температура 30°; ниже 16—17° процесс оплодотворения и проникновения оокинеты в стенку желудка комара не происходит. При температуре 25° у *Pl. vivax* развитие спорозонтов завершается через 10 суток, у *Pl. falciparum* — через 14 суток, у *Pl. malariae* — через 18 суток. Понижение температуры ниже нуля приводит к гибели паразитов в организме комара, но при температуре 4—10° их

жизнеспособность сохраняется. Зараженный комар может передавать плазмодии в течение месяца. Трансовариальной передачи плазмодиев малярии у комаров не существует. Морфология основных видов малярийных паразитов представлена на рис. 143.

**Культивирование.** Малярийные паразиты развиваются в питательных средах, содержащих кровь с глюкозой. Дифференциальная характеристика переносчиков возбудителей малярии — комаров из родов *Anopheles* и *Culex* — приведена на рис. 149.

К роду комара *Anopheles* относят около 50 видов, способных осуществлять передачу плазмодиев малярии. В СССР основным переносчиком является пятипестикомый комар *Anopheles maculipennis*.

**Патогенность для животных.** В настоящее время выявлено свыше 50 видов малярийных плазмодиев, способных вызывать заболевания у животных и птиц. *Pl. knowlesi*, *Pl. kochi*, *Pl. inui*, *Pl. brasiliense* и др. патогенны для обезьян, *Pl. gallinaceum*, *Pl. falax* и др. вызывают малярию у птиц; малярией болеют амфибии и рептилии.

Переносчиками плазмодиев малярии у животных и птиц являются комары *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles* и др.

Изучение малярии у животных и птиц сыграло большую роль в разработке весьма важных вопросов о путях передачи, патогенезе, клинике, причинах и механизмах рецидивов, диагностике, терапии и профилактике малярии у людей. Специальные штаммы *Pl. knowlesi*, поражающие обезьян макак, использовались для лечения (пиротерапии) прогрессивного паралича и других заболеваний.

**Патогенез и заболевания у человека.** Продолжительность инкубационного периода при трехдневной малярии колеблется от 10 суток до 11 месяцев, при четырехдневной — от 21 до 42 суток, при тропической — от 9 до 16 суток. На севере инкубационный период трехдневной малярии составляет 9—11 месяцев (*Pl. vivax hibernans*), на юге — 10—18 суток (*Pl. vivax vivax*).

Малярийный приступ возникает в результате ответной реакции организма на белковые вещества, поступающие в кровь вследствие распада эритроцитов.

Повторные приступы играют сенсибилизирующую роль и приводят к развитию тяжелой клиники малярии (кома, отек мозга). Существуют гипореактивные и ареактивные формы малярии.

увеличением селезенки и развитием анемии и различными осложнениями (меланоз внутренних органов и тканей, поражение печени, почек, пищеварительного тракта, нервной системы и др.).

В странах с высокой заболеваемостью малярией весьма грозным и смертельным осложнением является серповидноклеточная анемия, которая возникает вследствие генетических изменений структуры молекулы гемоглобина в эритроцитах, приводящих к замене в одном из пептидов одной аминокислоты другой. Серповидноклеточная анемия обусловлена гомозиготностью по одному не вполне рецессивному гену. Измененный гемоглобин кристаллизуется, вызывая разрушения эритроцитов.

Иммунитет при малярии связан с гуморальными и клеточными факторами. В крови больных обнаруживаются паразитолитические и комплементсвязывающие антитела. Главную роль в иммунитете играют клеточные факторы — фагоцитоз плазмодиев макрофагами — ретикуло-эндотелиальными клетками селезенки, печени, а также клетками ретикуло-эндотелиальной системы веннозных синусов и капилляров кровеносных сосудов. Иммунитет отличается видовой специфичностью. Например, человек, переболевший трехдневной формой малярии, не приобретает невосприимчивости к тропической форме.

Одной из форм иммунитета против малярии считается серповидноклеточность эритроцитов. Это легкая форма анемии, наблюдаемая у гетерозиготных лиц, эритроциты которых обладают тенденцией принимать серповидную форму, благодаря которой создается повышенная устойчивость к малярии, в частности к тропической форме. В таких эритроцитах плазмодии малярии погибают. Серповидноклеточность — широко распространен-



Рис. 149. Отличительные признаки комаров *Culex* (а) и *Anopheles* (б).

Механизм поздних рецидивов окончательно не выяснен. Предполагают, что они зависят от активизации в весенний период спорозонтов, сохранившихся в стабильном состоянии в тканевых клетках.

Болезнь сопровождается типичной для каждой формы малярии лихорадочной, патологической картиной крови,

ное (в 15—25%) явление среди населения Центральной Африки; дети, переболевшие малярией, в возрасте 9—14 лет становятся невосприимчивыми к повторным заражениям.

При малярии возможны длительные (25—40 лет) периоды скрытого внеэритроцитарного паразитоносительства. Под влиянием различных внешних факторов (инсоляция, охлаждение, травма, инъекции вакцины, привходящая инфекция) наступившее временное благополучие нарушается и возникают рецидивы малярии.

**Лабораторная диагностика** состоит в микроскопии толстой капли и мазков, окрашенных по Романовскому — Гимзе, а также в определении вида возбудителя.

**Лечение и профилактика.** Лечебно-профилактические мероприятия направлены на источник инфекции: носителя и длительного хранителя малярийных паразитов — больного малярией человека. Необходимо проводить исчерпывающий и наиболее ранний учет всех больных малярией, полноценное комбинированное лечение мепакрином (акрихин), плазмоцидом (препарат хинолинового ряда), хиноцидом, хиинином, прогуанидом (бигумаль), пириметалином (хлоридином), циклохином, хлорохином (резохинном).

Хорошие результаты получены в странах с высокой заболеваемостью малярией от применения 4-аминохиполина в комбинации с гаметоцидными препаратами хлорохина и примахина, кодированным препаратом С1-501. Выявлены штаммы плазмодиев, которые обладают устойчивостью к хиину и другим препаратам.

Всем болевшим малярией в прошедшем году на следующий год проводят общественную химиопрофилактику. В течение всего сезона больные получают акрихин (мепакрин) или бигумаль (прогуанил) с плазмоцидом.

Хороший лечебный эффект дают комбинированные методы терапии: сульфонамиды, сульфоны и пириметамин, хлорохин и примахин, амодиахин и примахин, хлорохин и пириметамин.

У лиц с недостаточностью фермента глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД)

легко развивается гемолитическая болезнь при лечении примахином и дияфенилсульфоном.

В качестве профилактического средства используют хлорхинизированные соли (0,4% дифосфата хлорохина), снижающие заразность людей, инфицированных возбудителями малярии. Каждый больной малярией находится под диспансерным наблюдением не менее 1½—2½ лет.

Мероприятия по борьбе с переносчиком малярии — комаром анофелес (истребление окрыленных комаров в помещениях) проводят 2 раза в сезон с помощью инсектицидов (ДДТ и гексахлоран).

Для борьбы с личинками водоемы обрабатывают препаратами ДДТ, а в полесных водоемах разводят гамбузий, которые пожирают в огромном количестве личинок и куколок малярийных комаров.

С целью профилактики малярии проводят гидротехнические мероприятия по осушке водоемов. Большое значение имеют правильный санитарный контроль за строительством лесных полос и каналов, прудов и водохранилищ, профилактические мероприятия среди строителей и населения.

До Великой Октябрьской социалистической революции в России малярией ежегодно заболело более 3 млн. человек. Высока была заболеваемость и после Великой Отечественной войны. В настоящее время малярия в СССР ликвидирована.

В 1958 г. на земном шаре насчитывалось 200 млн. больных клинической малярией, умерло от этой инфекции свыше 2 млн. человек. В 1961—1964 гг. ежегодно заболело более 100 млн. человек и около 1 млн. умирали. Высока заболеваемость малярией в Индии, Пакистане, Африке.

С 1955 г. по программам ВОЗ проводятся широкие мероприятия по ликвидации малярии во всем мире. В настоящее время эта болезнь ликвидирована на территории с населением свыше 600 млн. человек, 953 млн. жителей планеты не подвергаются опасности активной передачи малярии и более 600 млн. проживают в районах, в которых передача малярии все еще имеет место.

## БАЛАНТИДИИ

Микроорганизм *Balantidium coli* является единственной паразитической инфузорией человека из класса ресничных Ciliata, семейства Bursaridae, которая вызывает у человека балантидиаз. Открыт в 1856 г. шведским врачом П. Мальмстеном.

**Морфология.** Размеры тела балантидия: длина 50—70 мк, ширина 40—70 мк, иногда длина 200 мк и ширина 70 мк.

Тело паразита несимметрично, овальной формы, покрыто ресничками, передний конец больше заострен, чем задний, имеет ротовое отверстие (цитостом), ведущее в короткий пищевод; около рта расположены крупные реснички, образующие перистом, служащий для того, чтобы загнать пищу в пищевод вместе с током жидкости. У заднего конца тела имеется анальная пора — цитопрокт. Под пелликулой (оболочкой) находится тонкий слой альвеолярной эктоплазмы. В зернистой макроплазме погружен почковидный хроматин и несколько ядерышек; на вогнутой поверхности помещаются микронуклеус, имеются две сократительные вакуоли. Размножение происходит путем поперечного деления.

В кишечнике человека инфузория инцистируется, покрывается двуслойной оболочкой, под которой исчезает реснитчатый покров. Размеры цист 30—60 мк в диаметре.

**Культивирование** производят в естественных средах (мясо-пептонный бульон, разведенный в 5 раз 0,85% раствором поваренной соли, 10% лошадиной сыворотки и одна петля рисового крахмала, рН 7,4). Добавление к среде антибиотиков позволяет получать культуру балантидиев, свободные от бактериальной микрофлоры.

**Патогенность для животных.** Балантидиозом болеют домашние и дикие свиньи, обезьяны, серые крысы и другие животные. Основная роль в эпидемиологии этой инфекции принадлежит свиньям и серым крысам, от которых заражаются люди.

**Патогенез и заболевание у человека.** Балантидии поражают толстый кишечник с образованием язв и абсцессов, вызывают колит с кровью и слизью в кале. Болезнь сопровождается потерей аппетита, головными болями, истощением и в 1/3 случаев заканчивается смертельным исходом. Наблюдается и бессимптомное паразитоносительство.

Заражение происходит от свиней, в кишечнике которых паразитирует возбудитель. В организм человека попадают главным образом цисты. Не исключается возможность проникновения и подвижных (вегетативных форм) балантидиев, поскольку они обладают высокой устойчивостью и могут выдерживать действие желудочного сока до 12 часов. Паразит может проникнуть в кровеносные и лимфатические сосуды, в мышечный слой желудка.

**Иммунитет при балантидиозе** не изучен.

**Лабораторная диагностика.** Для исследования берут свежие испражнения больных. В нефиксированных мазках инфузории легко различимы в микроскоп в виде оживленно передвигающихся крупных клеток. Цисты в организме человека образуются редко и в небольшом количестве, диагностического значения они не имеют.

**Лечение.** Используют те же средства, что и при амебиазе (аминарсон, йтрен, эметин). Кроме того, назначают клизмы из азотнокислого хиинина или азотнокислого серебра, внутрь — осарсол, гексилрезорцин, хлортетрациклин, мономицин, окситетрациклин.

**Профилактика** обеспечивается путем проведения санитарно-гигиенических мероприятий (защита продуктов и воды от загрязнения испражнениями свиней и соблюдение личной гигиены при уходе за ними).

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к третьему изданию . . . . .	3	Минеральный обмен . . . . .	54
<b>Часть первая</b>			
<b>ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ</b>			
<b>Введение . . . . .</b>		<b>Практическое использование ферментативных свойств микробов . . . . .</b>	55
Предмет и задачи микробиологии . . . . .	5	Дыхание микроорганизмов . . . . .	58
Краткий исторический очерк развития микробиологии . . . . .	5	Образование микробами пигментов . . . . .	59
Микробиология в период развития торгового и промышленного капитала. Изобретение микроскопа. Исследования А. Левенгука . . . . .	5	Свечение микроорганизмов . . . . .	59
Природа инфекционных болезней и борьба с ними. Исследования Д. С. Самойловича, Э. Дженнера . . . . .	6	Ароматизирующие микробы . . . . .	59
Расцвет микробиологической науки во второй половине XIX века . . . . .	6	Размножение и рост микроорганизмов . . . . .	60
Усовершенствование методов исследования микроорганизмов и дальнейшее развитие микробиологии . . . . .	6	Основные принципы культивирования микроорганизмов . . . . .	62
Проблема восприимчивости к инфекционным болезням, специфическая терапия и профилактика их . . . . .	6	Культивирование бактерий . . . . .	62
Развитие микробиологии в дореволюционной России и СССР . . . . .	6	Культивирование риккетсий . . . . .	65
		Культивирование вирусов . . . . .	66
		<b>Распространение микробов в природе</b>	
	7	Микрофлора почвы . . . . .	68
	8	Микрофлора воды . . . . .	69
	8	Микрофлора воздуха . . . . .	71
	8	Микрофлора тела человека . . . . .	73
	9	<b>Влияние факторов внешней среды на микробы</b>	
	9	Действие физических факторов . . . . .	76
	9	Действие химических веществ . . . . .	78
	9	Влияние биологических факторов . . . . .	80
	13	<b>Фаги</b>	
	16	Основные свойства фагов . . . . .	82
	16	Специфичность действия фагов . . . . .	83
	16	Классификация фагов . . . . .	83
	17	Механизм взаимодействия фага и бактерий . . . . .	83
	18	Природа фага . . . . .	86
	19	Распространение фагов в природе . . . . .	86
	19	Получение фага и определение его активности . . . . .	87
	20	Практическое использование фага в медицине . . . . .	87
	31	<b>Генетика микроорганизмов</b>	
	32	Изменчивость основных признаков микроорганизмов . . . . .	88
	34	Изменение морфологических признаков . . . . .	88
	34	Изменение культуральных свойств . . . . .	89
	34	Изменчивость метаболизма бактерий . . . . .	90
	35	Изменчивость ферментативных функций . . . . .	91
	38	Изменчивость биологических свойств . . . . .	93
	42	Формы изменчивости микроорганизмов . . . . .	93
	42	Модификационная (ненаследственная) изменчивость . . . . .	93
	42	Генотипическая изменчивость . . . . .	94
	42	Мутации . . . . .	94
	43	Комбинативная изменчивость . . . . .	97
	46	Трансформация . . . . .	97
	46	Трансдукция . . . . .	99
	49	Конъюгация бактерий . . . . .	100
	49		
	51		
	52		
	54		

Роль эпидем в изменчивости бактерий . . . . .	102	Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний . . . . .	167
Практическое значение изменчивости микробов . . . . .	104	Вакцинопрофилактика . . . . .	161
		Вакциноотерапия . . . . .	163
		Серотерапия и серопротекция . . . . .	164
<b>Часть вторая</b>			
<b>УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ И ИММУНИТЕТЕ</b>			
<b>Инфекция и инфекционный процесс</b> . . . . .	105	<b>Химиотерапия и химиопротекция инфекционных болезней</b> . . . . .	165
Формы симбиоза . . . . .	106	Химиопрепараты . . . . .	165
Основные свойства патогенных микроорганизмов . . . . .	107	Антибиотики . . . . .	166
Микробные токсины . . . . .	108		
Токсины риккетсий и вирусов . . . . .	111	<b>Часть третья</b>	
Инвазивные свойства патогенных бактерий . . . . .	112	<b>СПЕЦИАЛЬНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ</b>	
Роль капсульного вещества и вирулентности бактерий . . . . .	112	<b>Патогенные бактерии, актиноиды, спирохеты, микоплазмы</b> . . . . .	170
Агрессивность бактерий . . . . .	113	Патогенные кокки . . . . .	170
Механизм вирусных инфекций . . . . .	113	Стафилококки . . . . .	170
Роль макроорганизма, внешней среды и социальных условий в возникновении и развитии инфекционного процесса . . . . .	115	Стрептококки . . . . .	181
Динамика развития инфекционного процесса . . . . .	118	Роль стрептококков в этиологии скарлатины . . . . .	186
Пути распространения микробов в организме . . . . .	119	Пневмококки . . . . .	188
Формы проявления инфекции . . . . .	120	Менингококки . . . . .	190
О наследственности инфекционных болезней . . . . .	122	Гангококки . . . . .	192
		<b>Возбудители чумы, туляремии и бруцеллеза</b> . . . . .	194
		Пастерелла чумы . . . . .	194
		Возбудитель туляремии . . . . .	199
		Бруцеллы . . . . .	202
		<b>Возбудители коклюша, имфаноцима и млекого шанкра</b> . . . . .	207
<b>Учение об иммунитете</b> . . . . .	124	Возбудитель коклюша . . . . .	210
Виды и формы иммунитета . . . . .	124	Возбудитель инфлюэнцы . . . . .	212
Клеточный и тканевый иммунитет . . . . .	124	Возбудитель мягкого шанкра . . . . .	213
Фагоцитоз . . . . .	126	Энтеритис, сальмонеллам, шигеллам . . . . .	213
Кожа, слизистые оболочки и лимфатические узлы . . . . .	127	E. coli . . . . .	216
Гуморальный иммунитет . . . . .	128	Сальмонеллы брюшного тифа и паратифов . . . . .	216
Антигены . . . . .	131	Сальмонеллы—возбудители токсикоинфекций . . . . .	223
Антигена (иммуноглобулины) . . . . .	137	Шигеллы . . . . .	229
Функциональный иммунитет . . . . .	139	Клебсиеллы (капсульные бактерии) . . . . .	230
Формы проявления иммунитета . . . . .	139	Клебсиеллы пневмонии . . . . .	230
Антибактериальный иммунитет . . . . .	140	Клебсиеллы озени . . . . .	231
Антитоксический иммунитет . . . . .	140	Клебсиеллы риносклеромы . . . . .	232
Противовирусный иммунитет . . . . .	141	Холерный вибрион . . . . .	236
Противоопухолевый иммунитет . . . . .	142	Возбудитель сибирской язвы . . . . .	242
Противопаразитарный иммунитет . . . . .	142	Патогенные анаэробы . . . . .	242
Коллективный иммунитет . . . . .	142	Клостридии столбняка . . . . .	246
Трансплантационный иммунитет . . . . .	143	Клостридии ботулизма . . . . .	250
<b>Реакции иммунитета и их практическое значение</b> . . . . .	143	Клостридии газовой анаэробной инфекции . . . . .	250
Антитоксины и реакция нейтрализации токсина антитоксином . . . . .	144	Cl. perfringens . . . . .	251
Преципитины и реакция преципитации . . . . .	145	Cl. novyi (Cl. oedematiens) . . . . .	252
Агглютинины и реакция агглютинации . . . . .	147	Cl. septicum . . . . .	253
Лизины и реакция лизиса . . . . .	151	Cl. histolyticum . . . . .	255
Реакция свертывания компонентов . . . . .	152	Патогенные коринебактерии . . . . .	255
Реакция с блокирующими антителами . . . . .	153	Возбудитель дифтерии . . . . .	260
Опсонины и реакция опсонизации . . . . .	154	Патогенные микобактерии . . . . .	260
Другие иммунологические реакции . . . . .	155	Возбудитель туберкулеза . . . . .	267
		Возбудитель лепры . . . . .	269
		Патогенные актиноиды . . . . .	271
<b>Аллергии</b> . . . . .	156	Возбудители сифилиса, лептоспирозов, возвратного тифа . . . . .	271
Аллергические реакции немедленного действия . . . . .	158	Возбудитель сифилиса . . . . .	274
Анафилактическая болезнь . . . . .	158	Патогенные левтоспирры . . . . .	278
Сывороточная болезнь . . . . .	158	Возбудитель возвратного тифа . . . . .	281
Аллергические реакции замедленного типа . . . . .	159	Патогенные микоплазмы . . . . .	351
Инфекционная аллергия . . . . .	159		
Лекарственная болезнь . . . . .	159		
Другие аллергические болезни . . . . .	159		

Риккетсии . . . . .	282	Вирус японского энцефалита . . . . .	319
Риккетсия сыпного тифа . . . . .	283	Вирусы геморрагических лихорадок . . . . .	320
Возбудитель крысиного сыпного тифа . . . . .	286	Возбудитель дальневосточной геморрагической лихорадки . . . . .	320
Риккетсия марсельской лихорадки . . . . .	287	Возбудитель крымской геморрагической лихорадки . . . . .	320
Возбудитель североазиатского риккетсиоза . . . . .	287	Возбудитель омской геморрагической лихорадки . . . . .	321
Риккетсия Ку-лихорадки . . . . .	288	Вирус желтой лихорадки . . . . .	321
Возбудители орнитоза, пахового лимфогранулематоза, трахомы . . . . .	290	Вирус лихорадки денге . . . . .	322
Возбудитель орнитоза . . . . .	290	Вирус москитной лихорадки . . . . .	322
Возбудитель трахомы . . . . .	292	Неклассифицированные вирусы . . . . .	323
Вирусы . . . . .	293	Возбудитель инфекционного гепатита . . . . .	323
Вирусы, содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) . . . . .	293	Вирусы опухолей и лейкозов . . . . .	325
Поксвирусы . . . . .	293	Другие вирусы . . . . .	327
→ Вирус натуральной оспы . . . . .	293	→ Патогенные грибы . . . . .	328
Вирусы герпеса . . . . .	297	Аспергиллы . . . . .	328
Вирус герпеса человека . . . . .	297	Пенициллы . . . . .	328
Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая . . . . .	299	Мукоровые грибы . . . . .	328
Аденовирусы . . . . .	300	Возбудители поверхностных и глубоких микозов . . . . .	328
Вирусы, содержащие рибонуклеиновую кислоту (РНК) . . . . .	302	Дерматомицеты . . . . .	331
Миксовирусы . . . . .	302	Патогенные простейшие . . . . .	334
→ Вирус гриппа . . . . .	302	Трипаносомы . . . . .	334
Парагриппозные вирусы . . . . .	305	Лейшмании . . . . .	335
Вирус эпидемического паротита . . . . .	306	Возбудитель кожного лейшманиоза . . . . .	335
→ Вирус кори . . . . .	307	Возбудитель висцерального лейшманиоза . . . . .	337
→ Вирус бешенства . . . . .	309	Лямблии и трихомонады . . . . .	337
Пикорнавирусы . . . . .	311	Возбудитель лямблиоза . . . . .	337
→ Вирус эпидемического паротита . . . . .	311	Патогенные трихомонады . . . . .	338
Вирусы Коксаки и ЕСНО . . . . .	314	Патогенные токсоплазмы . . . . .	338
Риновирусы . . . . .	317	→ Возбудитель амебиоза . . . . .	342
→ Вирус ящура . . . . .	317	→ Плазмодии малярии . . . . .	344
Арбовирусы . . . . .	318	→ Балантидии . . . . .	349
Вирус клещевого энцефалита . . . . .	318		

Пред  
Введ  
Пред  
Крат  
Микр  
то  
та  
с  
Приг  
бс  
Д  
Расп  
в1  
Усов  
д  
и  
Проф  
и  
т  
Разг  
г

Клас  
орга  
При  
Кла  
Кла  
Кла  
Кла  
Мож  
Мож

Мо  
Мо  
Мо  
Мо  
Мо

Фи  
Хи  
Фи

Ме  
Ме  
Фе  
Бе  
Уг  
Лг

35  
35

Опечатка в учебнику К. Д. Пяткина — Микробиология

Содержание строки	Напечатано	Следует читать
страница 285, правая колонка, в 28 строке снизу	100 раз	1000 раз

Лек. 1534

ПЯТКИН КИРИЛЛ ДМИТРИЕВИЧ  
МИКРОБИОЛОГИЯ

Технический редактор И. С. Кузьмина  
Художественный редактор В. И. Микрикова  
Редактор В. И. Сачков  
Корректор Л. Г. Воронина  
Перевел художника В. Германа

Сдано в набор 30/IX 1970 г.  
Печ. л. 22,0 + 0,76 печ. л. зал.  
Тираж 95 000 экз.

Подписано в печать 27/II 1971 г.  
(условных 31,86 л.).  
Т 02940. МУ-12.

Формат бумаги 70X108 1/16  
Бум. тип. № 2.  
Цена 1 р. 26 к.

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 5/8,  
Московская типография № 11 Главолиграфпрома Комитета по печати  
при Совете Министров СССР, Москва, Нагатинская ул., д. 1



1 p 26 v

MS. A. 1. 1. 1. 1. 1. 1.